

A kutatás-fejlesztés, innováció
helye és szerepe
a
védelem-egészségügyi
képessegek kialakításában

Dr. Fűrész József

2006

Tartalomjegyzék

Bevezetés	5
A honvédegeszségügy feladatrendszere	6
Védelem-egészségügy	7
A honvédegeszségügy funkcionális tagolódása	8
A biztonságpolitikai helyzet és a rendszerváltás hatása a Magyar Honvédségre	10
A rendszerváltás és a haderő-átalakítás hatása a honvédegeszségügyre	11
Az átalakulási folyamat hatása a honvédelmi tárca K+F, innovációs tevékenységére	12
Alulról felfelé történő K+F szervezés	12
Felülről lefelé történő K+F szervezés	14
Példa a védelmi tervezés rendszerére	16
Kutatás-fejlesztés szervezésének sajátosságai	17
A védelmi célú kutatás-fejlesztés és a tudásalapú társadalom	19
Célkitűzés	21
A honvédegeszségügy kutatás-fejlesztés rendszere, az innováció előtt álló feladatok	21
A védelem-egészségügyi K+F, innováció célkitűzéseinek újragondolása	24
Védelem-egészségügyi K+F az intézményi célok és a konkrét feladatok tükrében	26
A védelem-egészségügyi kutatás-fejlesztés, innováció a saját eredmények tükrében	32
Sugárvédő vegyületek hatásmechanizmusának, a gyógyszeres védelem lehetőségeinek kutatása	32
A kémiai sugárvédelem jelentősége	32
A kémiai sugárvédelem lehetőségei	34
Sugárvédő vegyületek közvetett hatásai	36
Immunstimuláns hatású vegyületek sugárvédő hatásának vizsgálata	40
Összefoglalás	42
Dekorporáló készlet fejlesztése	43
Összefoglalás	46
Kábítószeres és pszichotróp anyagok vizsgálata	47
Exploratív epidemiológiai vizsgálat	47
Akkreditált laboratórium a kábítószer biológiai mintából történő kimutatására	48
Az objektív drogvizsgálatok szerepe a megelőzésben	49
Összefoglalás	52
Katonai toxikológia, vegyi harcanyagok hatásmechanizmusa, antidótumok	53

Vegyi fenyegetettség	53
Gyógyszeres védelem	54
Vegyi harcanyagok, prekursorok és bomlástermékek analitikája	55
Mustárszármazékok penetrációjának vizsgálata	57
Összefoglalás	60
Szöveti sérülés, sebgyógyulás	61
Fehérvérsejtek, gyulladás és a szöveti sérülés	61
Reperfúziós szívizom károsodás modell	63
Ischaemias szívizomsérülés modell	66
A bél anasztomózis modell	68
Pentoxifyllinum	68
Gyulladás csökkentők és immunmodulánsok	69
Aszpirin indukálta gyomorfekély modell	71
Összefoglalás	72
A szöveti sérülés hatása az immunrendszer sejtes elemeire	73
Granulocita funkció változása szöveti sérülés kapcsán	73
Összefoglalás	78
Telepíthető megerősített molekuláris biológiai laboratórium	79
Előzmények	79
A tanulmány	79
A prágai kezdeményezés előkészítése	81
A probléma meghatározása	81
A vállalás előkészítése	82
A projekt fő célja(i)	83
A projekt részletesebb és specifikus célrendszere	83
A célok eléréséhez szükséges tevékenységek (módszer)	83
Tevékenységek ütemezése	84
A projekt várható (elérendő) eredménye(i)nek megfogalmazása	84
Az elkészítendő képesség kritikus képességeinek alternatívái	84
Döntési kritériumok	84
Az optimális alternatíva kiválasztása a döntési kritériumok alapján	86
A döntés adatokkal és elemzésekkel való alátámasztása	87
Párhuzamosan végrehajtandó egymáshoz kapcsolódó feladatok	88

A fejlesztés	90
Reagens fejlesztés	90
Telepíthető 3-as szintű laboratórium fejlesztése	98
Összefoglalás	102
A védelem-egészségügyi kutatás-fejlesztés szerepének összefoglaló áttekintése	106
Felhasznált irodalom	109
Dr. Fűrész József folyóiratcikkei, könyvfejezetei 1980 és 1993 között a kandidátusi disszertáció benyújtásáig (1-24.)	120
Dr. Fűrész József folyóiratcikkei, könyvfejezetei 1993-tól a kandidátusi disszertáció benyújtása után (25-81.)	122
Könyvrészletek	128
Egyetemi oktatási anyag	128
Tanulmányok	129
Szabadalmak	129

Bevezetés

A biztonság a modern társadalmak fejlődésének alapja. A védelmi-biztonsági rendszer ilyen módon a fejlődés meghatározó alapjává vált. A rendszer számos eleme közül a fegyveres testületek elsődleges feladata az emberi agresszió különböző formái elleni védelem.

A Magyar Honvédség feladatait alapjában

- az 1949. évi XX. törvény, vagyis a Magyar Köztársaság Alkotmánya,
 - a 2073/2004. (III. 31.) Kormány Határozat, vagyis a Magyar Köztársaság új Nemzeti Biztonsági Stratégiája,
 - a 2004. évi CV. Törvény a Honvédelemről és a Magyar Honvédségről, valamint
 - a 14/2004. (III. 24.) OGY határozat a Magyar Honvédség hosszú távú fejlesztésének irányairól,
- dokumentumok határozzák meg.

A dokumentumokból egyértelműen kiderül, hogy a törvényalkotó nem számol tíz éven belül az országot érintő jelentős külső fegyveres agresszióval, és különös figyelmet fordít a társadalmat destabilizáló terrorista megnyilvánulások megelőzésére, illetve szükség esetén a cselekményekkel való szembenézésre. A Magyar Honvédség számára a haza védelmét és biztonságát ugyanakkor szövetségi kötelékben, az országhatáron túl nyúló feladatrendszerként határozza meg.

Érzékelhetően kibővült a katonaság alkalmazási köre. Az elrettentés, a háború megvívása, a béke kikényszerítése és fenntartása mellett jelentős szerepet kap az újjáépítés, egy-egy térség gazdasági-társadalmi stabilizálása.

A törvények a Magyar Honvédségre, mint kiképzett, – a modern társadalmak infrastruktúrájának hiányában is – működőképes szervezetre feladatot rónak bármely más szükséghelyzeti esetben is. A katasztrófák megelőzésében és a következmények felszámolásában a Magyar Honvédségnek jogszabályi kötelezettségei vannak.

A honvédegeszségügy feladatrendszer

Szolgálatának teljesítése közben a katona extrém hideggel és meleggel, csökkent vagy éppen fokozott légnyomással, ionizáló sugárzással vagy fokozott gravitációs terheléssel éppúgy találkozhat, mint ahogy egészséget veszélyeztető gázokkal, gőzökkel, vegyi (harc)anyagokkal, hazájában ismeretlen fertőző kórokozók, változó mikrobiális környezettel, idegen, gyakran ellenséges kultúrákkal, személyekkel, csoportokkal, melyek az egészségét és életét veszélyeztethetik.

Ha lényegét megragadva megállapíthatjuk, hogy a katona a XXI. században, az a szakember, akit arra képeznek ki, hogy **ellenséges fizikai, kémiai, biológiai és szociális környezetben is végrehajtsa feladatát, lehetőleg az egészsége és az élete elvesztése nélkül, a meghatározott jogi keretek betartásával.**

A Magyar Honvédség egészségügyi szolgálata feladatrendszerét a Magyar Honvédség feladatrendszeréből vezeti le, ugyanakkor realizálni kell, hogy a honvédegeszségügy egy időben része az ország egészségügyi ellátórendszerének és része a Magyar Köztársaság operatív védelmi-biztonsági rendszerének.

Tartalmi vonatkozásban látni kell, hogy a honvédegeszségügy, az egészségügy egy sajátos szegmensét képezi. Bár felépítésében megfeleltethető a polgári egészségügy felépítésének, tartalmát tekintve jelentős eltérések mutatkoznak.

- A katonai preventív medicina legalább akkora súlyt fektet a hazánkban ismeretlen környezeti ártalmaknak, az extrém környezeti behatásoknak, a védőfelszerelések alkalmazásának sajátos egészségügyi vonatkozásainak tanulmányozására, ismertetésére, a speciális védőoltások és gyógyszeres megelőzés rendszerének fenntartására, a pszichés traumák leküzdésére, mint az egészséges életmód propagálására.
- A gyógyító orvoslás sajátos, a hazai orvoslás számára ismeretlen kórképek kezelési eljárásait tartja fenn és alkalmazza a gyakorlatban. A mentés sajátossága a tűzvonalból mentés, a mentéstechnikák külső segítség nélküli alkalmazása, a nagysebességű lövedéktől vagy robbanástól sérült, égett, vegyi- és sugársérült, a hipertermiás, a barotraumas, a mérgezett, a kompartment szindrómás, a fertőzött vagy a pszichotraumas, stb. betegek ellátása gyakran a civilizáció biztosította stacioner infrastruktúra nélkül, tömeges sérült áramlás, ellenséges szociális környezet mellett.

- A rehabilitáció a rekonstruktív plasztikai sebészetet éppúgy jelenti, mint a veteránok gondozását.

Védelem-egészségügy

A szükséghelyzetek és katasztrófák felszámolásának egészségügyi ellátása nagy hasonlóságot mutat mind szervezési, mind ellátási szempontból a katona-egészségügyi ellátással, ezért ez természetes gyakorlati forrást jelent a katasztrófák orvos-egészségügyi menedzselésének fejlesztése szempontjából.

Az egészségügynek azonban van egy a katasztrófák felszámolásán kívüli, az egészséghoz is kapcsolódó, de legalább ilyen mértékben az ország biztonságához, védelméhez is kapcsolódó területe, amely a katasztrófák megelőzésére, az egészségügyi biztonságot különösen veszélyeztető tényezők elleni védelemre vonatkozik.

Az egészségügynek azt a részét, amely az ország biztonságának szempontjait figyelembe véve tervez és hajt végre feladatokat, fejlesztéseket, hoz létre erőket, sajátos tagoltság jellemzi. Közös jellemzőik azonban indokolják az egységes rendszerként való kezelésüket, melyet nevezhetünk **védelem-egészségügynek** is.

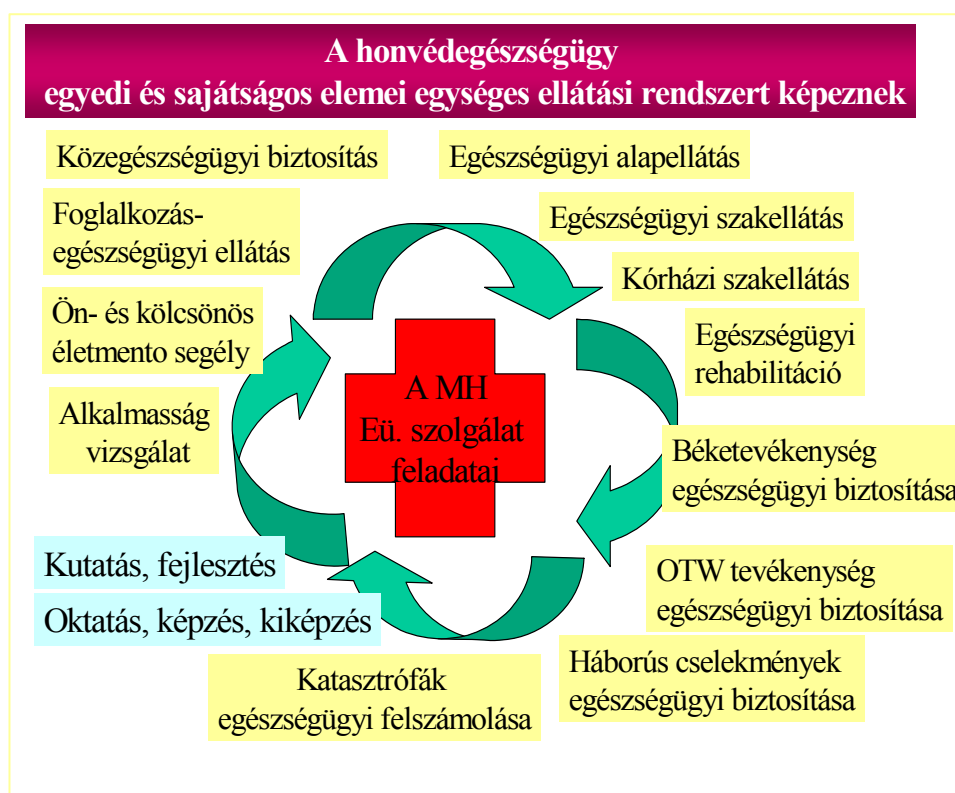
Ez a rendszer felelős a speciális és csak különleges körülmények esetén, de akkor igen jelentős veszélyt jelentő ritka kórképek diagnosztizálásáért, kezeléséért, a népegészségügyi hatások megelőzéséért, a technikák, technológiák fejlesztéséért, betanításáért. Ha figyelembe vesszük hazánk erőforrásait és a szükséghelyzeti medicina hazai igényeit, célszerű az erőforrásokat az ország védelmi rendszerét képező egységes védelem-egészségügyi rendszerben koordinálni, melynek részét képezik jelenleg a Honvédelmi Minisztérium, a Belügyminisztérium, az Igazságügyi Minisztérium, az Egészségügyi Minisztérium alárendeltségben található elemek és a szakosodott civil szerveződések.

A védelem-egészségügynek nevezett rendszer feladata egyrészt az, hogy a speciális feladatokat végrehajtó állomány egészségét megőrizze, helyreállítsa, másrészt az, hogy a populáció egészségét a szükséghelyzeti körülmények között is biztosítani tudja.

A honvédegeszségügy funkcionális tagolódása

A honvédegeszségügy jogszabályokban előírt elsődleges feladata a Magyar Honvédség (kiképzési, nem háborús és háborús) tevékenységének egészségügyi biztosítása, melyre a funkcionális igényen túl hazai és a nemzetközi jogszabályok és szerződések is kötelezik a szervezetet (1).

A feladatrendszert a Magyar Honvédség egészségügyi szolgálatának egymást kiegészítő szervezeti elemei szoros együttműködésben hajtják végre, egységes rendszert képeznek (1. ábra).

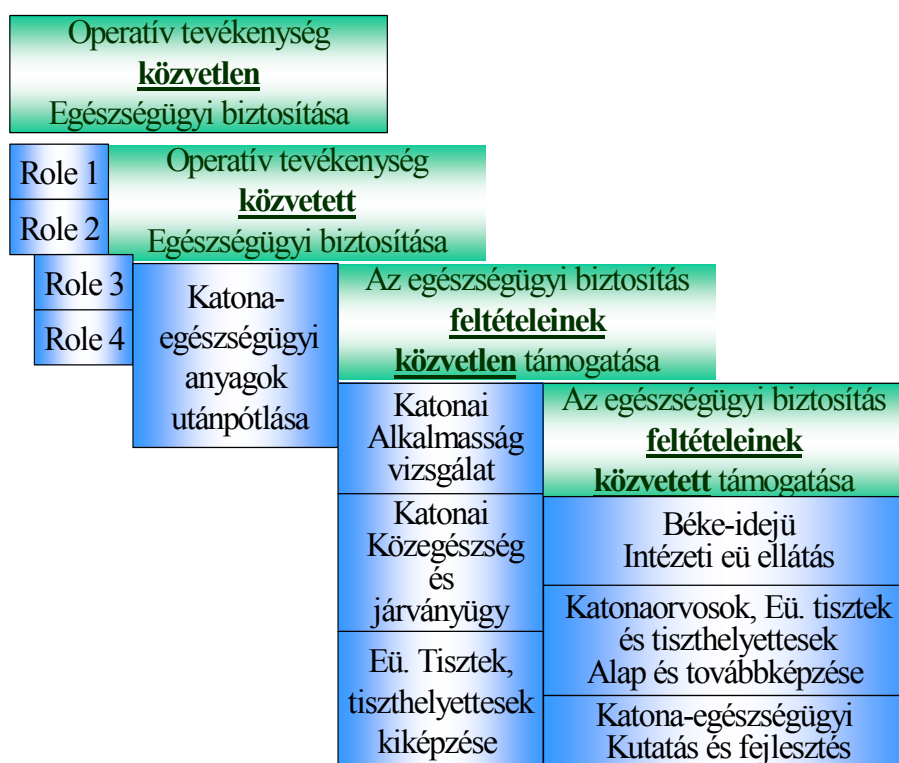


1. ábra A honvédegeszségügy egyedi és sajátos feladatrendszerei, az egyes elemek egységes ellátási rendszert képeznek (OTW=Other than war: nem háborús tevékenység)

A modern katonaság az egészségügyi ellátás elemei nélkül nem működőképes. A szolgálat felépítését feladatrendszereinek tükrében célszerű vizsgálni. Az egészségügyi ellátó rendszer egy része közvetlenül vesz részt a katonai tevékenység biztosításában, az egészségügy többi eleme a feltételek kialakításához szükséges elem, amely nélkül egy-egy feladat a már kialakított képességek felhasználásával végrehajtható egy rövid ideig, de **a tartós működés** nem képzelhető el.

Az elsődleges feladatokhoz viszonyítva a honvéd-egészségügyi ellátást célszerűen két részre lehet és kell osztani úgymint: a haderő fő feladatainak végrehajtását támogató, az **operatív tevékenységet biztosító** elemre és a **biztosítás feltételeinek kialakítását**, a normális egészségügyi ellátást szolgáló másik elemre.

Az **operatív feladatok** végrehajtásának támogatását tovább lehet tagolni, az operatív tevékenységet **közvetlenül** és az **operatív tevékenységet közvetve** támogató elemek (2. ábra).



2. ábra A Magyar Honvédség egészségügyi szolgálata ellátási feladatainak csoportosítása, az operatív tevékenységhez való viszonyuknak megfelelően (Role=NATO jelölés, az egészségügyi biztosítás egyes szintjei a szárazföldi haderőnél)

A közvetlen egészségügyi támogatásban a csapat-egészségügy, illetve a tábori egészségügyi intézetek, az un. Role-ok vesznek részt. Az operatív tevékenység közvetett támogatását ugyanakkor, pl. az anyagutánpótlást és a karbantartást nyújtó elemek jelentik.

Az egészségügyi biztosítás **feltételeinek biztosításában** szerepet játszó funkcionális egységeket is két alcsoportra célszerű osztani, nevezetesen a **feltételek**

kialakításában közvetlenül szerepet játszó és az egészségügyi biztosítás **feltételeihez közvetve kapcsolódó elemekre.**

A katonai alkalmasság-vizsgálat rendszere (beleértve a misszióra való alkalmasságot is), a közegészségügyi és járványügyi rendszer, valamint az egészségügyi logisztika elemei közvetlenül járulnak hozzá az egészségügyi biztosítás feltételeinek megteremtéséhez, nélkülük igen rövid idő alatt komoly veszélybe kerülhetne a feladat végrehajtása.

Sokat vitatott kérdés, hogy a feltételek kialakulását támogató elemek mennyire integrálódnak a komplex rendszerbe. A speciális szaktudás fennmaradásának alapja a szakmai tevékenység specifikumát gyakorló intézetek léte. Ezek az elemek a védelem-egészségügy gyökereit jelentik. Az egész, korábban említett rendszer alapján károsodna, sorvadna el, ha az önmagát magasabb szinten megújítani képes elemek és a tudás átadására szolgáló tudáscentrumok, továbbképzési rendszerek nem működnének.

A feladatokat a honvédegszégügy bármely tagjának a béke ellátási rendszerén kívül is végre kell tudni hajtania. A MH egészségügyi szolgálata felszerelésében, személyi állományának kiképzettségében alkalmas arra, hogy feladatrendszerét béke és szükséghelyzeti körülmények között is el tudja látni. A rendszer jelenleg minden eleme felkészült illetve szakmai, technikai, szervezési vonatkozásban folyamatosan készül arra, hogy ellássa azokat az eseteket, melyek békeidőben igen ritkák vagy csak katasztrófa, esetleg katonai vagy háborús tevékenység során jelentkeznek.

A biztonságpolitikai helyzet és a rendszerváltás hatása a Magyar Honvédségre

A rendszerváltás(ok) és a két nagyhatalom (erő)viszonyában bekövetkezett változás miatt térségünkben a fegyveres konfliktusok valószínűsége jelentősen csökkent, miközben a magyar gazdaság jelentős erővesztése következett be.

A Magyar Honvédség politikai és társadalmi jelentősége mindezek miatt erősen csökkent. A hadsereg elvesztette a belső gazdaságban, a válságok kezelésében korábban játszott szerepét (építő alakulatok, mezőgazdasági „front”, katasztrófavédelem, stb).

A szervezetten belül egy időben jelentkezett és még ma is együtt jelentkezik a szervezeti átalakítás, a stratégiaváltás, a modernizáció és a vezetés megszilárdításának

problematikája (3, 4, 5, 6). Egyszerre kellett volna megfelelni a kisebb, de korszerű, NATO kompatibilis és unikális képességekkel rendelkező hadsereg iránti elvárásnak. A hadsereg lassú, folyamatos forráshiány mellett végrehajtott átszervezése, jelentős leépítése, közel másfél évtizedet vett igénybe és még ma sem fejeződött be.

A rendszerváltás és a haderő-átalakítás hatása a honvédegeszségügyre

A társadalmi átalakulás és a Magyar Honvédség átalakulása több oldalról is komoly kihívást jelentett a honvédegeszségügy számára. A szolgálat többfrontos harcot folytatott. Egyrészt próbálta megőrizni a birtokolt területeket, másrészt megpróbált megfelelni a változó követelménynek, miközben a hátszágában is jelentős változások mentek végbe, amely a hazai versenyképességét is jelentősen érintette.

Súlyosan érintette az ellátórendszer működését a polgári életben is jelentős gondokat okozó finanszírozási válság. A vezetés és a szervezeti elemek figyelme gyakran a károk minimalizálására és nem a teljesítmény optimalizálására irányult. Felerősödött az alrendszerek egoizmusa, a saját szervezeti elemek érdekeinek aránytalan, nem funkcionális mértékű érvényesítése. A folyamatos változás nem tette lehetővé a követelményekhez való igazodást, mert a követelmények is folyamatosan változtak.

A honvédség állományának jelentős csökkenése az ellátórendszer teljes átszervezését igényelte. Mivel a változás – számos bizonytalansági momentumtól terhelt – a Magyar Honvédségnél folyamatosan ment végbe, a honvédegeszségügy is folyamatosan alakult át. Kórházak kerültek át a védelmi szférából a polgári ellátás rendszerébe (Győr, Pécs), kórházak illetve intézetek kerültek összevonásra (Központi Honvéd Kórház, Budai Honvéd Kórház, vagy Közegészségügyi Intézet és a Katonaorvosi Kutató Központ, stb.), funkció és feladatrendszer átstrukturálásra (szanatórium-rehabilitációs intézet) került sor (7).

A folyamatos átszervezések és a létszámcsökkenések a szervezeti teljesítményt természetes módon csökkentették, de a csökkenés a hatékonysági tartalékok felhasználása miatt a kimenő teljesítményekben nem volt észrevehető.

Az ország új biztonsági politikája, a NATO csatlakozással jelentkező operatív feladatok megjelenése a honvédegeszségügyben is új kihívásokat eredményezett. A szolgálat tagjai és vezetése e kihívásokat igen komolyan vették és végrehajtásukra

hatalmas energiával reagáltak. Ennek köszönhető, hogy a szolgálat igen jelentős feladatokban vett részt és a Magyar Honvédség talán legsikeresebb ágazataként szerepelt. Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy számos esetben kellett a civil szférából erőket mozgósítani, és esetenként kompromisszumokat kötni. A technika felkészítése misszióról misszióra jelentős problémát jelentett.

A legkomolyabb problémát talán az okozta, hogy a stratégiai célok és a stratégiai sikerpotenciálok nem kerültek az átalakulás középpontjába, és ennek hiányában, valamint az egyes elemek szervezeti önzése folytán az átszervezések csak időszakos eredményeket hoztak, a szervezet csak részben tudta megerősíteni a stratégiai fontos elemeit, a szükséges beruházások nem kerültek befejezésre, vagy el sem kezdődtek, a megszerzett források pedig a részértékek mentén aprózódtak fel.

A kihívások legnagyobbika a változások folyamatossága volt. A funkcionális felépítésű, erősen centralizált, erősen szabályozott hierarchikus szervezet számára az átalakulás miatt folyamatosan változó környezet és a megnövekedett követelmény igen nagy megterhelést jelentett.

A pro-aktív, a változásoknak elébe menő stratégiai vezetési technikákat háttérbe szorították a változások által kikényszerített, ún. követő, reagáló operatív beavatkozások. A döntések előkészítése és a változások vezetése mind a legfelső, igen szűk vezetői réteget terhelte. A döntési szintek magasán tartása esetenként a döntéshozás jelentős lassulását, a döntéshozók túlterheltségét eredményezte.

A változó környezethez történő adaptáció a szervezeti elemek számára felülről irányított változásként ment végbe. A folyamatot esetenként a szubjektív kapcsolati tőke felértékelődése, az objektív célkitűzéseken alapuló teljesítményelvű átalakulás, illetve a stratégiai célok sérülése kísérte.

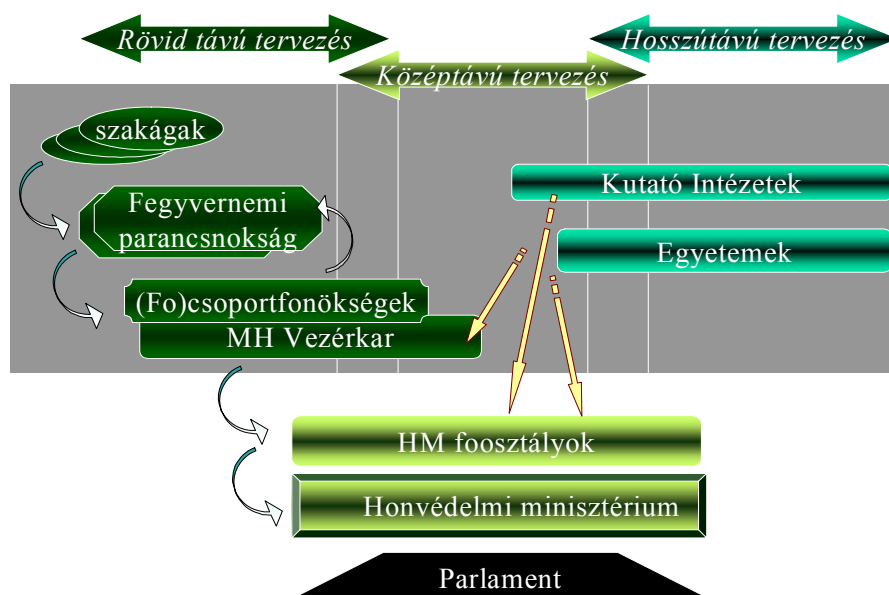
Az átalakulási folyamat hatása a honvédelmi tárca K+F, innovációs tevékenységére

Alulról felfelé történő K+F szervezés

A Magyar Honvédség és a honvédelmi vezetés jelentős feladata az elmúlt időszakban a haderő új struktúrájának kialakítása, a NATO számára felajánlott erők kialakítása, a professzionális haderőre történő áttérés, az új vezetési struktúra kialakítása

és a létszámleépítés volt. A régi struktúra átalakítása jelentős mértékben lekötötte a szervezet erejét. A haderő korszerűsítése ezen időszak alatt a NATO kompatibilitás kialakítását, az operatív erők működésével kapcsolatos technikák beszerzését jelentette. A magas szellemi hozzáadott értéket tartalmazó, fejlesztés alapú eszközök és eljárások kidolgozása illetve bevezetése nem volt a rendszer napi igénye. Ehelyett a rendszer a megvásárolható technikákra fókuszált.

Ezen időszak jellemzője tehát Magyar Honvédség egészének szintjén is, a napi problémák megoldására irányuló vezetés felértékelődése, a tudományos kutatás-fejlesztés leértékelődése, ez a K+F-szervezésében az alulról felfelé történő építkezés volt (3. ábra).



3. ábra A kutatás-fejlesztés szervezésének alulról felfelé irányuló modellje.

A képesség kialakítás rendszerének eme módszere szerint a gyakorlati tapasztalatok elemzése alapján a fejlesztéseket az egyes szakágak és magasabb parancsnokságok kezdeményezték.

A képesség fejlesztés kezdeményezésének másik módja a technikai fejlődés által kiváltott, piaci alapon elérhető képességek beszerzése volt. Ezeket egészítették ki az egyetemi intézetek és a tárcához tartozó háttérintézmények által kidolgozott javaslatok.

A módszer hosszú időn keresztül létezett, de a hátrányai egyre nyilvánvalóbbá

váltak. A folyamatos átalakulás, a források csökkenése, a napi problémák megoldatlansága az alsóbb szinteken nem ösztönözte a stratégiai jövőkép mentén történő gondolkodást. Ráadásul jelentős modernizálást lehetett elérni a nemzetközi piacon létező technológiák beszerzése révén is, ami az ipari-technológiai fejlesztések jelentőségét csökkentette. A nagy átalakulásban eltűntek a határozott irányok, a cél a napi túlélés volt. A folyamatok túl erősek és az alsó szintek részéről túlságosan befolyásolhatatlanok voltak, azért a spontán aktivitási szint jelentősen csökkent.

Ugyanakkor a felsőbb, a vezetés-irányítást jelentő régióban is elmaradt a határozott célok, a stratégiai feladatok meghatározása, ezért az irányító szervek és a források allokációjáért felelős elemek sem váltak a fejlődés motorjává.

A stratégiai célok hiánya, valamint a pénzhiány és az állandó átalakulás kiváltotta létbizonytalanság együttesen értékelték le ezeket a kezdeményezéseket.

Ehhez társult, hogy a társadalmi-gazdasági átalakulás csaknem teljesen eltüntette a védelmi ipart és a háttérintézetek jelentős részét, amelyeknek közvetlen érdeke volt a fejlődés fenntartása.

Felülről lefelé történő K+F szervezés

Az elmúlt évtizedek tapasztalatai nemzetközi szinten a magyarországi folyamatoktól eltérően a védelmi képesség fejlesztésének megújulásához vezettek. Számos országban felismerték, hogy az alulról indított spontán elemeket tartalmazó fejlődés – amely gyakran elakadt a konzervatív szervezeti szintek szűrőjén – helyébe egy újfajta, felülről vezérelt, a fejlődést a rendszer működésébe szervesen integráló, professzionális fejlesztésnek kell lépnie.

Ez a szemlélet a szakmapolitikai vezetésnek közvetlenül alárendelve az operatív végrehajtó struktúrával azonos hatalmi szinten álló, a fejlesztésért felelős szervezeti elemek kialakítását eredményezte.

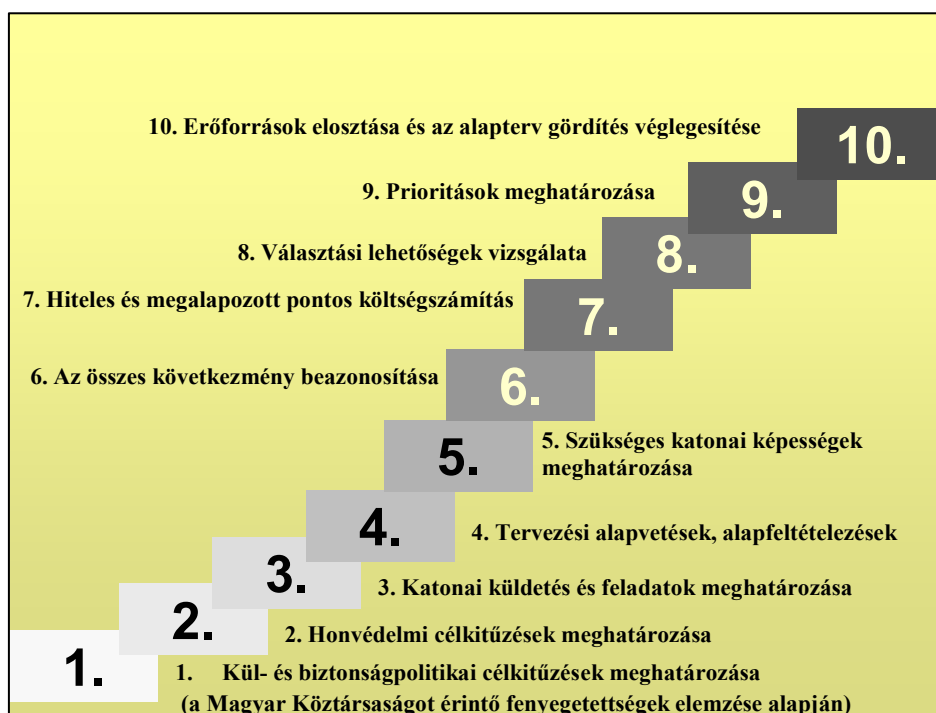
A bekövetkezett események egyértelművé tették, hogy a biztonságpolitikai operatív válaszok csak minőségében új elemek megjelenésétől várhatók. Az egyes országokban felértékelődtek – mind stratégiai, mind operatív szinteken – a fejlesztést aktív folyamatként támogató elemek. Néhány kiragadott példa ezek közül:

Joint Doctrine and Concepts Centre (**MoD UK**), Department of the Air Force Priorities (**US Air Force**), Marine Corps Warfighting Laboratory (**US Marine Corps**),

Concepts and Operations, Office of Force Transformation (US **DoD**), Joint Experimentation, J9 (US **JFCOM**), Future Concepts Branch, Defence Staff (**Netherlands MoD**), Norwegian Battle Lab and Experimentation (**NOBLE**), Canadian Forces Experimentation Centre (**CFEC**).

A 2001. szeptember 11-éhez kapcsolódó terrorista akciók nyomán a NATO-n belül ugyancsak megjelent a fejlesztést az operatív feladatvégrehajtással azonos szinten képviselő, a fejlődést tudományos alapon katalizáló szervezeti elem, a Norfolkba telepített NATO Átalakítási Főparancsnokság (Supreme Allied Commander Transformation: **SACT**).

Az előzőekben bemutatott dinamikus környezeti hatások a Honvédelmi Minisztériumon és a Magyar Honvédségen belül is fokozzák a változások iránti igényt. A rendszeren belül felismerhetők a törekvések a felülről vezérelt, jövőkép és a képesség alapú hadsereggé való átalakítás irányába (4. ábra).



4. ábra A képesség megszerzésének tízlépéses tervezési módszere a HM HVK Haderőtervezési Csoportfőnökség szerint (9)

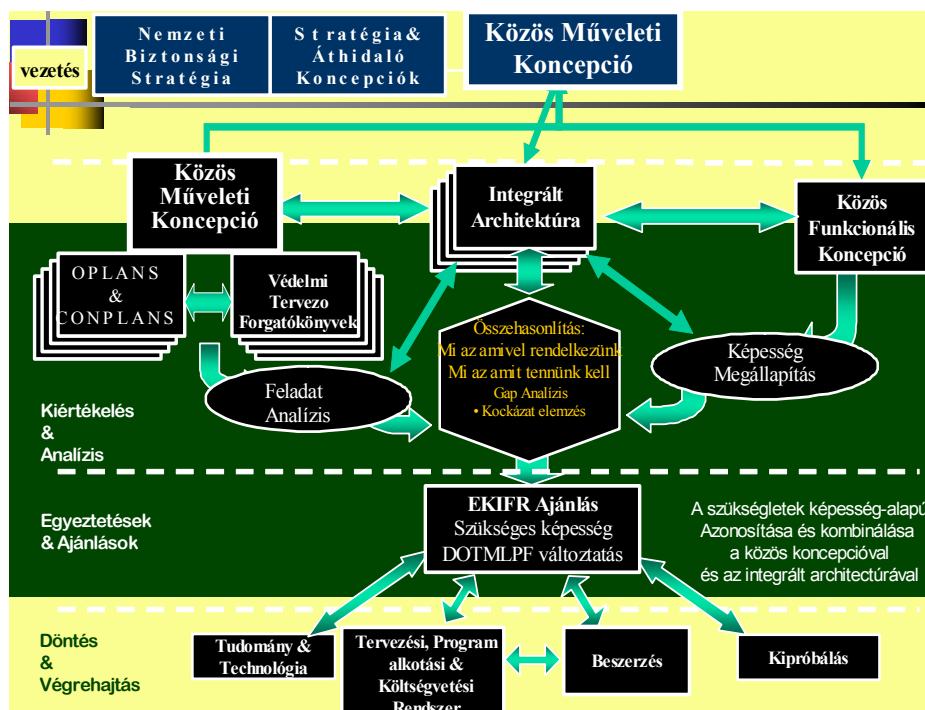
A rendszerben megjelentek azok a stratégiai-operatív vezetési-hatalmi szintnek megfelelően elhelyezett, a változás előkészítésére alkalmas elemek, amelyek képessé válhatnak a változás lényeges irányainak felismerésére és a változás katalizálására.

Ugyanakkor a stratégiai, képességvezérelt fejlesztés szervezeti oldalról feltételezi az igényes elemzéseken alapuló tervezési, a kutatás- és technológiafejlesztési, valamint a jövőbeni képességekre orientált egyéb szervezeti elemek és döntési szintek létezését, ezek integrált rendszerben való működtetését (melyeknek egy része, mint „szükségtelen” háttérintézmény sajnos az átalakítás áldozatává vált.)

Az elkövetkező időben a létező és a majdan kiépítendő elemeknek ki kell alakítaniuk a rendszerként való működésük alapelveit, majd feltételeit, és ki kell dolgozniuk a harmonizált működés mechanizmusait.

Példa a védelmi tervezés rendszerére

Az USA védelmi minisztériuma által működtetett rendszer a szövetségi és nemzeti biztonsági stratégia, a közös műveleti és funkcionális koncepciók, és a védelmi képességről alkotott víziók alapján értékeli a védelmi forgatókönyveket, koncepciókat és a végrehajtási terveket, értékeli a végrehajtott feladatok tapasztalatait, a meglévő képességeket (5. ábra). A feladatok és a képességek összevetése alapján levonható



5. ábra A védelmi képességfejlesztésének felülről lefelé történő szervezési rendszere az USA-ban. (Oplan=cselekvési terv, Conplan=koncepció terv, EKIFR=Egyesített képesség integrálási és fejlesztési rendszer, DOTMLPF=doktrina, szervezet, kiképzés, anyag, vezetés, személyi állomány, felszerelés) (Keith Bowman: *Introduction to the Joint Capabilities Integration and development System alapján*)

következtetések figyelembevételével kerülnek kialakításra azok az ajánlások, melyek alapján a változások megindíthatóak. A változások irányulhatnak a doktrínára, a szervezetre, a kiképzésre, az anyagi-technikai feltételekre, a vezetésre, a személyi állományra és a felszerelésre.

A szűkebb értelemben vett katonai célok megfogalmazása mellett meg kell fogalmazni, és a feladatok meghatározásánál figyelembe kell venni a szélesebb értelemben vett biztonságpolitikai célokat, a védelmi képesség mellett vizsgálni kell a védelmi szervezetek nemzeti és nemzetközi együttműködéséből származtatható előnyöket és a szaktárcák együttműködésének szinergista előnyeit. Ez a politikai vezetés feladata.

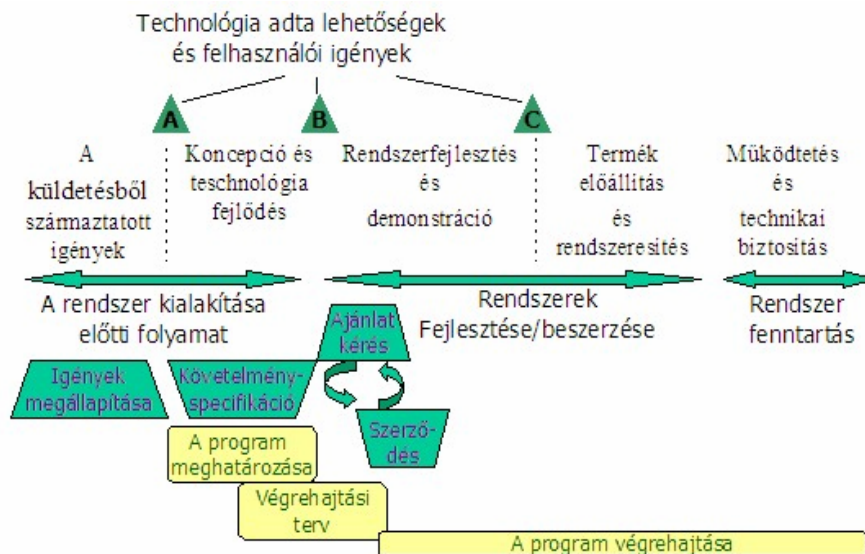
Abban az esetben, ha a várható feladatok megoldása kutatást illetve fejlesztést igényel, a rendszernek rendelkeznie kell azokkal a szervezeti elemekkel, valamint vezetési technológiákkal, amelyek vagy saját, vagy külső erők igénybevételével a tudomány és a technika eredményeinek gyakorlati célú alkalmazásával fejleszti ki az adott képességet (9).

Érzekelni kell, hogy a képesség megszerzésének távlati célú tervezési rendszere csak átmenet az operatív és a stratégiai vezetés között, önmagában nem jelenti a stratégiai vezetést, de annak igen fontos elemét képezheti. Az operatív és a stratégiai szempontú vezetés feladatrendszerében és eszközeiben is jelentősen különbözik (8. ábra). A kétfajta vezetés között a működés során természetesen alakulnak ki érdekkülönbségek, melyek veszélyesek is lehetnek, de ugyanakkor a rendszer fejlődésének fő hajtóerejét jelenthetik, de csakis abban az esetben, ha az érdekkülönbség szervezett és tervezett módon kerül feloldásra, megőrizve a két, rövidtávon eltérő érdekű rendszer azonos súlyát.

Kutatás-fejlesztés szervezésének sajátosságai

A tudományos kutatás, a K+F és az innováció közvetlen termelőerőként való alkalmazása a védelmi képesség újszerű, hatékonyabb megszerzését eredményezi.

A védelmi képesség fejlesztése iránti igény megfogalmazására a doktrína, a stratégia, a scenárió változás, a tervezett feladatokból származtatható – un. *küldetés orientált* – vagy a végrehajtás során realizált hiányosságokból származtatható – un. *hiány orientált* – szükségletek, másrészt a tudomány és a technika fejlődése által okozott *erkölcsi, technikai avulás vezetnek* a védelmi képességek fejlesztése iránti igény megfogalmazásához (6. ábra).



6. ábra A védelmi képesség megszerzésének lépései (10)

A képesség megszerzésének első fázisa kezdődhet a küldetésből származtatott igények, vagy, a koncepció és technológiafejlesztés megfogalmazásával (A). A következő fázis a rendszerfejlesztés és rendszer demonstráció (B), melyet a beszerzési, fejlesztési projektmenedzsment fázisa követ (C).

Az igények végrehajthatási szintű megfogalmazása, a K+F innováció levezénylése speciális képzettséget és képességet, speciális szervezeti kultúrát igényel.

A fejlesztés gyakorlati végrehajtásának első lépései a rendszer kialakítása előtt kezdődnek az igények pontos megfogalmazásával, amely önmagában véve is bonyolult, többlépcsős folyamat, amely a követelmények pontos rögzítésével ér véget.

A következő lépés a program meghatározása, amely a program technikai követelményeinek, a programvégrehajtás követelményeinek, a program felső szintű szerkezetének, a beszerzési és támogatási stratégia megfogalmazásának és az előzetes kockázatelemzési tervnek az elkészítésével valósul meg.

A program operatív végrehajtását megelőzően kell elkészíteni a végrehajtási tervet, amely célszerűen programnyilatkozatból, lebontott projekt tervből, specifikációs fából, az integrált projekt team struktúrából, kockázat elemzési és kezelési tervből, valamint költségvetési tervből áll. Ez gyakran a kivitelező és a megrendelő együttes tevékenységének eredményeként jön létre.

Ezt követi a rendszerfejlesztés operatív szakasza, melynek lényege a program végrehajtás menedzselése, amely a megrendelő részéről az idő-, költség- és erőforrás-gazdálkodás eredménycentrikus nyomon követését jelenti.

Ez a feladatrendszer indokolja a kutatás-fejlesztés, innováció operatív szervezeti struktúrájának kialakítását. Az *egyesített, képesség integrálási és fejlesztési rendszernek* a feladata, hogy elősegítse a fejlesztési igény megfogalmazását, a program formálását és végül a végrehajtás fázisában menedzselje a rendszer fejlesztését, a rendszer demonstrálását, majd támogassa a beszerzést.

A védelmi célú kutatás-fejlesztés és a tudásalapú társadalom

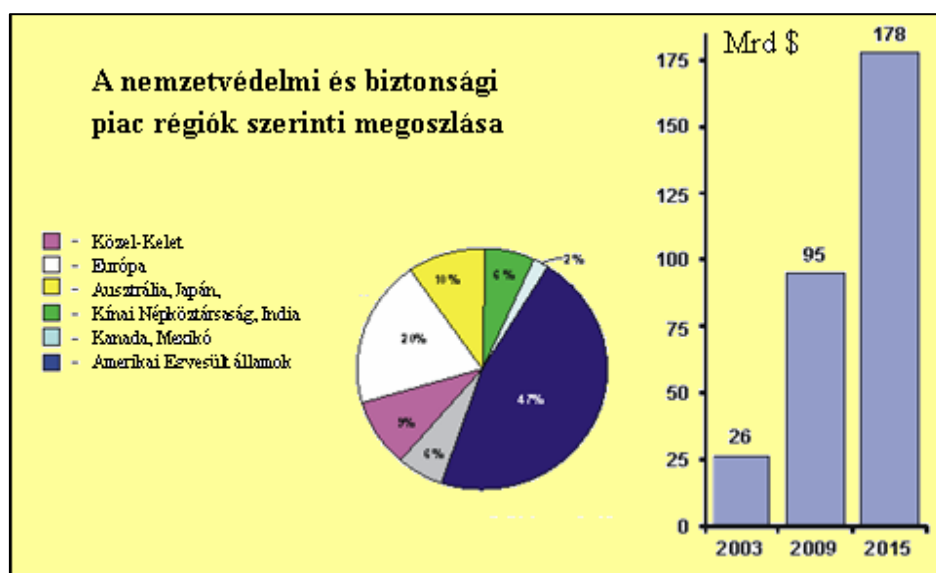
A védelmi célú K+F innováció folyamatának sajátos kapcsolata lehet a tudásalapú, magas hozzáadott értéket termelő nemzetgazdasággal. A védelmi célok minőségi, K+F alapon történő elérése igényli a tudományos kutatást, az állami és privát, egyetemi és ipari kutatóhelyek, innovációs centrumok együttműködését. A védelmi célú K+F sajátossága, hogy kevésbé költség, sokkal inkább eredmény érzékenyek. A megfelelően működtetett rendszer vonzza a legkorszerűbb kutatási és technológia fejlesztési eredmények alkalmazását. Ez természetesen azt is jelenti, hogy a védelmi költségvetés egy része a tudásalapú társadalom kialakulását is segíti, miközben olyan termékek jönnek létre, amely a piacról nem (vagy biztonságpolitikai okokból célszerűen nem) beszerezhetőek.

A keletkezett termékek ugyanakkor exportálhatók védelmi célú, kettős hasznosítású vagy csak a technológia felhasználásával polgári célú termékeként.

A védelmi célú K+F, innováció léte tehát azon túl, hogy elősegíti a biztonság szintjének növelését, segíti az ország versenyképességének fejlődését is.

A hatékony rendszer kialakítása és a hatékony működtetés igényli az állami szerepvállalást, főként a szervezeti, működési keretek kialakítása területén. Mielőbb meg kell határozni az együttműködő szervezeti elemeket, ki kell alakítani a védelmi K+F, innováció finanszírozási rendszerét.

Különösen fontos annak felismerése, hogy a védelmi források, ezen belül a fejlesztési források egy részét alap-alkalmazott kutatás támogatására, fejlesztésre, innovációra kell fordítani. A biztos források jelentős szerepet játszhatnak a biztonsági szférához kapcsolódó nem katonai kutató-fejlesztő rendszer kialakulásában és fennmaradásában.



7. ábra A nemzetvédelmi és biztonsági piac prognosztizált fejlődése 2003 és 2015 között. A homeland security research nyomán (<http://www.hsrb.biz/uploads/HSRC%20Newsletter%204s.pdf>)

Nem célszerű fenntartani tovább azt a rendszert, melyben a védelmi célú K+F, innováció felelőssége a különböző tárcák között szétszórva, a költségvetés maradékelvű elosztásának kitéve létezik. Hazánk számára követendő lehet a holland példa, ahol az ország biztonságpolitikájának K+F, innovációs leképezéséért egy minisztérium a felelős (történetesen náluk ez a védelmi minisztérium kiemelt főosztálya) függetlenül attól, hogy az eredmények a belügyi, vagy a honvédelmi tárca biztonsági erőinek céljait szolgálja. Erre egyébként Magyarországon a Honvédelmi Törvény ma is jogi alapot teremt.

További nemzetközi példák mutatják, hogy a tudományos alap kutatás, alkalmazott kutatás, kutatás-fejlesztés, innováció sajátossága, valamint a finanszírozás-technika indokolja a területértő felügyeletét.

A hatékonyan működtetett védelmi fejlesztés eredményeként Magyarország bizonyos területeken a védelmi tudományok regionális tudástranszfer központja lehet.

Célkitűzés

A dolgozat célja a K+F helyének és szerepének elemzése a MH egészségügyi szolgálatán belül. Elméleti megalapozás során vizsgáltam:

- a honvédegeszségügyi kutatás-fejlesztés, innováció előtt álló feladatokat.
- Újragondoltam és javaslatot tettem a Magyar Honvédség K+F, innováció strukturálására.
- Új alkalmazás- és működésfilozófiai elveket fogalmaztam meg a védelem-egészségügyi K+F céljainak, a saját intézeti célok és a konkrét feladatok tükrében.

Gyakorlatban történő megvalósítás:

- Az általam vezetett, irányított munkacsoportok eredményein keresztül igazolom az általam kialakított kutatás-fejlesztés, innováció rendszerének stratégiai szerepét a Magyar Honvédség egészségügyi szolgálata operatív képességeinek kialakításában, a szolgálat működésében.

A honvédegeszségügyi kutatás-fejlesztés rendszere, az innováció előtt álló feladatok

A II. világháború után az újjáalakuló magyar haderőben az egyetemi és ipari kutató intézetek legkiválóbbjainak részvételével a Honvéd Egészségügyi Tudományos Kutató Intézet, majd a belőle megalakuló Katonaorvosi Kutató Intézet képviselte a védelemegészségügyi kutatást. Fő feladatuk a sugárvédő vegyület(ek), a vegyi fegyverek elleni antidótum(ok) kifejlesztése, a katonai tevékenység okozta egészségkárosodások patomechanizmusának kutatása volt. Az így kialakult védelem-egészségügyi K+F a védelmi innováció sajátos, az országban csak a Magyar Honvédségen belül létező, egyedülálló eleme lett.

A rendszerváltás utáni időszak a hidegháború megszűnésének, az új védelmi politika megfogalmazásának időszaka volt. A tömegpusztító fegyverek elleni védelem kérdése a katonai-, a katona-egészségügyi vezetést már nem foglalkoztatta. Az erőforrásoknak az operatív, a napi célokat szolgáló felhasználása vált általánossá.

A MH átalakítása, a szervezeti elemek számának csökkentése, az intézmények összevonása funkcionális szempontból azt eredményezte, hogy a szakterület legmagasabb

szintű vezetéséhez kapcsolt kutatás-fejlesztés önálló szervezeti eleme megszűnt, alacsonyabb szinten került integrálásra a napi operatív feladatokat reprezentáló elemekbe. Először Közegészségügyi és Katonaorvosi Kutató Központ néven, majd a kutatás kifejezést is megszüntetve Egészségvédelmi Intézet néven hozták létre a kutatást már csak részfeladatként magába foglaló intézményt, ami a stratégiai gondolkodás további visszaszorulását eredményezte.

A K+F megmaradt elemei egyre inkább a rövidtávú, operatív feladatok támogatására kényszerültek. A K+F szervezeti és funkcionális elemeinek és a hosszútávú koncepcionális kutatásoknak a fennmaradását, a kutatásban alkalmazott módszerek és metodikák napi gyakorlat céljaira történő alkalmazása, vagyis a kiegészítő tevékenységek biztosították.

Az ország NATO csatlakozása jelentős változást jelentett. A társadalmi átalakulás és a szövetségi rend megváltoztatása miatt elfogadott új védelmi-katonapolitikai koncepciók legfontosabb eleme a kisebb, de az országhatáron kívül is alkalmazható, és alkalmazandó többnemzetiségű környezetben működőképes erő kialakítása lett. Ez jelentős különbséget jelent az ország saját infrastruktúráját alkalmazó tömeghadsereg koncepciójával szemben.

A Magyar Honvédség egészségügyi szolgálata számára ez egyben azt is jelentette, hogy reális elemként jelentek meg a határon kívüli, eddig ismeretlen alkalmazási (fegyveres tevékenység, klíma stb.) viszonyok, az eddig ismeretlen technikák és kultúrák közötti alkalmazások iránti igények. Ezeket egészítette ki a békefenntartásnak a katonai alkalmazástól eltérő követelményrendszere.

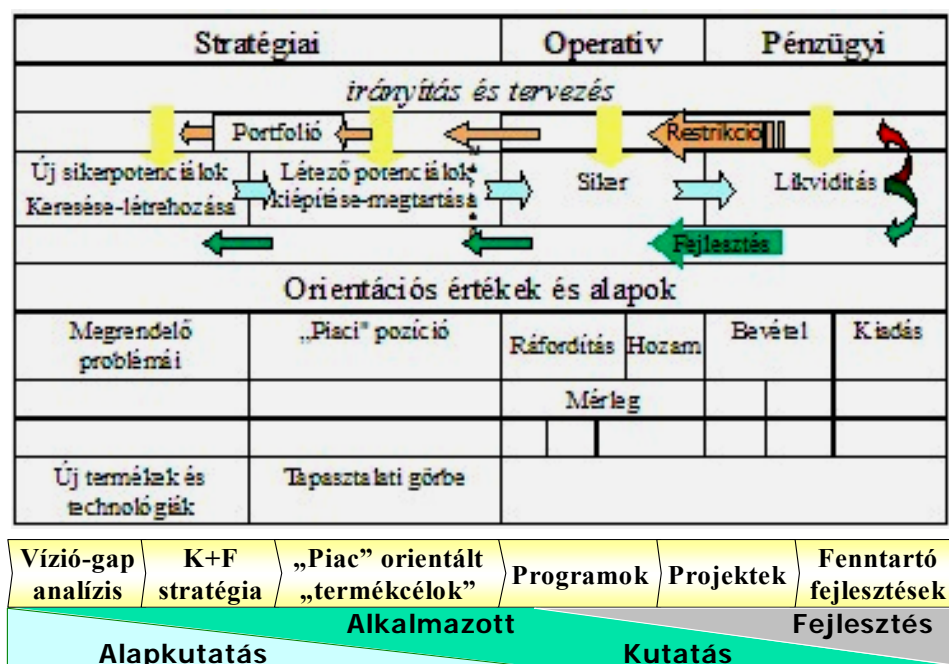
Az utóbbi tíz évben a szolgálat olyan kihívások elé került, amelyek a meglévő eszközökkel nem voltak megválaszolhatóak.

A Magyar Honvédség egészségügyi szolgálatán belül jelenleg a stratégiai gondolkodás, a K+F felértékelődése és a K+F leépülése, mint folyamat egy időben, egymás mellett megy végbe (1). A kutatás-fejlesztést érintő hátrányos szervezeti átalakulások, a kutatás-fejlesztési célok és az erőforrások egyértelmű összerendelésének hiánya, a döntési, döntés előkészítési helyzetből való kiszorulás egyre nyilvánvalóbb, miközben a szolgálat sikere a feladatrendszer elemzésén, a meglévő és kialakítandó sikerpotenciálok felismerésén és a konzekvens építkezésen múlik.

Egyre jobban érzékelhető, hogy a NATO csatlakozás és a technika fejlődéséből eredeztethető környezeti kihívás, a Magyar Honvédség, ezen belül a NATO-nak felajánlott erők, mint potenciális felhasználók (megrendelő) problémáinak, a szolgálat

szövetségi rendszeren belül elfoglalt pozíciójának (piaci pozíció) alapos ismerete nélkül a szolgálat igen nehezen képes pro-aktív cselekvésre.

Nyilvánvaló, hogy a szolgálatnak meg kell határozni a Magyar Honvédség és a NATO számára is fontos értékeket. A forrásokat az operatív feladatmegoldás mellett a már létező képességek megőrzésére illetve fejlesztésére, valamint a sikerpotenciálok szisztematikus kiépítésére kell fordítani. Az erőforrások hiánya és az idő szorítása miatt egyre fontosabbá válik a stratégiai szemlélet kialakítása (8. ábra).



8. ábra A stratégiai és operatív vezetés főbb jellemzőinek és a kutatás-fejlesztés, innovációs célkitűzéseinek egymáshoz való viszonya.

Az operatív, csak a napi sikerekre és a pénzügyi egyensúlyra koncentráló vezetési kultúra mellett jelentős erőfeszítések szükségesek annak érdekében, hogy az egészségügyi szolgálat stratégiai céljainak a védelmi tervezésbe történő integrálása biztosíthassa a szolgálat stratégiai elképzelésének hosszú távú érvényesülését.

Egyre inkább elkerülhetetlenné válik a K+F, innováció egyes elemeinek és a vezetési-irányítási céloknak az újragondolása. A feladatok újszerűsége igényli az újszerű válaszokat. A kreatív válaszokat produkálni képes szervezeti elemek jelentősége egy ilyen dinamikus, változó, problémaorientált környezetben felértékelődik.

Mindez azonban ez idáig még nem eredményezte a szervezeti, vagy a vezetés-

irányítási rendszer adaptálódását, de a környezeti hatásoktól függően mind szakmapolitikai hangsúlyváltásokat, mind szervezeti, szervezési változásokat eredményezhet. A jelenleg is folyó és lezártnak nem tekinthető folyamat során a szolgálat K+F stratégiájának újragondolása is várható.

A védelem-egészségügyi K+F, innováció célkitűzéseinek újragondolása

A katonai kutatások célja, hogy a győzelem, a sikeres feladat végrehajtás esélyét növelje. A honvéd-egészségügyi kutatások célja, hogy a katonai tevékenységhez kapcsolódóan jelentkező, az egészséget vagy az életet veszélyeztető hatásokat kimutassa, megelőzésükre, kezelésükre, a feladatok végrehajtását nehezítő problémákra, hiányosságokra, a jövőben kialakítandó képességekre vagy az új kihívásokra minőségileg új eszközöket, eljárásokat adjon a felhasználó kezébe, járuljon hozzá a feladat-végrehajtás hatékonyságának növeléséhez.

Fel kell ismernünk azt a tényt, hogy a szövetségi rendszerben való tevékenységnek számos ma még nem kellően hangsúlyozott sajátossága van. A 2004. évi CV. Törvény a honvédelemről és a Magyar Honvédségről kimondja, hogy:

„A Magyar Köztársaság a nemzeti és szövetségi védelmi képességének fenntartásában és fejlesztésében a saját erejére: nemzetgazdaságának erőforrásaira, a Magyar Honvédség (a továbbiakban: Honvédség) felkészültségére és elszántságára, a rendvédelmi és más szervek közreműködésére, illetőleg állampolgárainak a haza védelme iránti hazafias elkötelezettségére és áldozatkészségére, továbbá a szövetséges államok és fegyveres erőik együttműködésére és segítségnyújtására, valamint az Európai Unió tagállamainak és azok fegyveres erőinek együttműködésére épít.”

Ez felveti azt a kérdést, hogy ki a „vásárlója” a Magyar Honvédség által szolgáltatott képességeknek. A törvény szelleméből következhet, hogy a Magyar Honvédség olyan speciális képességeket is kialakíthat, amely a közös védelmi képesség fokozásán keresztül szolgálja a Magyar Köztársaság biztonságát. Ezt a potenciális specializálódást a Prágai Kezdeményezés a hivatalos politika rangjára emelte: „PCC recognizes the value of role specialization, or niche capabilities” (12).

Joggal felmerülhet a kérdés, hogy a haderő képességfejlesztése során milyen súllyal vegyük figyelembe a szövetségi és milyen súllyal a hazai közvetlen érdekeket.

A Magyar Honvédség fejlesztési koncepciója során meghatározásra kerültek azok

a kifejezetten nemzetközi felajánlásra szolgáló képességek, amelyek meghaladják a magyar igényeket, de kiemelkedően fontosak a szövetségi képességeken belül. A Prágai Kezdeményezés (PCC) során tett felajánlásával Magyarország az ABV képességek szövetségi szintű fokozásához kívánt hozzájárulni (Poland and Hungary are improving nuclear, chemical, and biological identification and defense capabilities) (11).

Az egészségügyi K+F, innováció rendszerének természetesen kiemelt figyelmet kell fordítania e kötelezettségek teljesítésére. Számos gyakorlati lépés történt az elmúlt években, amely a fenti stratégiai célok gyakorlati megvalósítását célozta.

Az újraformálódó egészségügyi K+F előtt három fő stratégiai cél fogalmazható meg, ún.:

1. *Közös védelmi képesség fokozása*
2. *A béke ellátás színvonalának növelése*
3. *A szolgálat határait meghaladó, de az ország és a régió biztonságát szolgáló védelem-egészségügyi képességek fejlesztése.*

Az egyes stratégiai célkitűzéseken belül további részcélként megfogalmazható, hogy a K+F, innováció eredményeinek beépítésével minőségében támogassa

1. *A közös védelmi képesség fokozásán belül azt, hogy*
 - a honvéd-egészségügy önállóan is hatékonyabban tudjon részt venni a szövetségi képességek javításában illetve a kötelezettségeink teljesítésében,
 - járuljon hozzá a NATO közös védelmi képességének kialakításához, a szövetségi kötelezettségvállalásban feladatot teljesítő személyi állomány teljesítőképességének megőrzéséhez, fokozásához,
 - növelje a katonai tevékenység során az életmegőrzés esélyét,
 - csökkentsen ugyanakkor az egészséget veszélyeztető tényezők hatását, a szolgálat okozta egészségkárosodások és a megbetegedések számát.
2. *A békeellátás színvonalának növelése, ezen belül az, hogy*
 - segítse a katonák és hozzátartozóik, valamint a veteránok szolgálati időre illetve életre szóló, az országos átlagot meghaladó hatékony egészségügyi ellátásának kialakítását és fenntartását,
 - segítse a korszerű egészségügyi technológiák bevezetését,
 - járuljon hozzá a korszerű tudás akkumulációjához, transzportjához,
 - járuljon hozzá a speciális védelem-egészségügyi ismeretek átadásához

3. *A szolgálat határait meghaladó képességek fejlesztése. Ezen belül az, hogy a K+F fejlesztések során vegye figyelembe*

- a katona-egészségügyi technológiák kettős, katona- és katasztrófa-egészségügyi alkalmazási követelményét,
- fogadja be a szélesebb értelemben vett védelem-egészségügyi K+F igényeket,
- járuljon hozzá a szélesebb értelemben vett védelem-egészségtudomány fejlődéséhez, a kutatási eredmények gyakorlati megvalósulásához.

Védelem-egészségügyi K+F az intézményi célok és a konkrét feladatok tükrében

A honvéd-egészségügy kutató-fejlesztő tevékenysége összetett. A technikai fejlesztések a Honvédelmi Minisztérium Technológiai Hivatallal együttműködésében, a klinikai kutatások a Honvéd Kórház, a repülő-orvostani kutatások a Kecskeméti Repülő Kórház, a (gyors)diagnosztikai, gyógyszeres prevencióval, speciális betegségek patomechanizmusával kapcsolódó kutatások az Egészségvédelmi Intézet bázisán kerülnek végrehajtásra.

A Magyar Honvédség Katonaorvosi Kutató Központjában, majd utódszervezeteiben (Magyar Honvédség Közegészségügyi és Katonaorvosi Kutató Intézetében, illetve a Magyar Honvédség Egészségvédelmi Intézetében) folyó kutatás fő célkitűzése a Magyar Honvédségen és a NATO-n belül megjelenő speciális igények kielégítése speciális képességek fejlesztése, végső soron a védelmi feladatok sikeres végrehajtásának elősegítése.

Sajátos hatása az átalakulásnak, hogy a kutatás-fejlesztés szervezeti jelentősége csökkent, a védelmi-biztonsági kutatások eredményei iránti befogadóképesség csökkent. A jelenségre válaszul kialakítottuk a kettős rendeltetésű feladatkörök rendszerét. Ennek értelmében a kutató részlegeken folyó bármely tevékenység megfogalmazásakor figyelembe kell venni az adott képesség polgári kutatási jelentőségét és a védelmi célú alkalmazhatóságot, amely kettős feladatrendszert eredményezett.

Kutató társaimmal együtt megalkottuk a „kutató laboratóriumból a terepre” elvet, melynek értelmében olyan szakértői teameket alakítottunk ki, melyek a megfelelő eszközpark birtokában a stacioner laboratóriumon kívül is képesek ellátni feladatukat. Stratégiai célkitűzéseink szerint:

- a kutatási tevékenységet az alap- és alkalmazott kutatás határán kell végezni, esetenként az innováció szintjén is feladatot hajtunk végre. Téma szerint ez magába foglalja a különleges terhelések, speciális betegség- és sérüléstípusok, valamint a tömegpusztító fegyverek hatásmechanizmusának, valamint a gyógyszeres megelőzés és védelem lehetőségeinek kutatását, a területhez kapcsolódó (gyors)diagnosztikai képesség fejlesztését;
- a védelem-egészségügy fentiekben vázolt területein megőrizzük, és a források mértékében fejlesztjük a kísérletes vizsgálati rendszereket, a szakértői szintű tudást, illetve az erőforrások mértékében a gyakorlatban is használható készítményeket, eljárásokat dolgozunk ki, részt veszünk a hazai és nemzetközi szakmai szakértői feladatok megoldásában, végrehajtásában, a szakmapolitika alakításában;
- a gazdaságosság és a klinikai ellátás színvonalának javítása érdekében a kutatási feladatok során alkalmazott módszereink segítségével hozzájárulunk a diagnosztikus vagy terápiás problémát jelentő esetek kivizsgálásához, a terápia nyomon követéséhez;
- a kutató osztályokat a MH egészségügyi szolgálatának tudományos kutatás-fejlesztési koordinációs és módszertani központjává fejlesztjük;
- a tudományos könyvtárat a védelem-egészségügyi szolgálatok tagjainak felkészüléséhez és a gyógyításhoz közvetlen szakirodalmi szolgáltatást nyújtó, a közép-európai régió katonai, és katasztrófa-orvostani szakirodalmának tematikus gyűjtését végző központjává alakítjuk.

A MH egészségügyi szolgálatának stratégiai feladatrendszerét tükrözik, és egyben sajátos harmóniát teremtenek a kiemelt stratégiai célok között a kutatás-fejlesztés feladatait a stratégiai célok mentén megfogalmazó programok, (1., 2., 3. sz. táblázat).

Az egyes prioritási területek jelentős átfedést mutatnak. A Magyar Köztársaság stratégiai szinten a NATO szövetségi rendszerében látja az ország biztonságának fő forrását. A kollektív, megelőző biztonsági intézkedések keretében a Magyar Honvédség nemzetközi szinten is kifejti tevékenységét. Érvényes ez a Magyar Honvédség egészségügyi szolgálatára is, amely önállóan is részt vesz NATO missziókban. Az egészségügyi K+F-nek kiemelt figyelmet kell fordítania a kötelezettségek teljesítésére.

A Magyar Köztársaság biztonságát szolgáló fejlesztések jelentős része a NATO számára is kiemelt értéket képviselnek. Az eredményeknek ún. kettős rendeltetése illetve hasznosítása gyakran minimális befektetéssel lehetővé teszi a polgári lakosságot is

szolgáltató fejlesztési eredmények kialakulását. A szélesebb értelemben vett biztonság és a közgazdasági hatékonyság miatt ez a folyamat igencsak kívánatosnak látszik, különös tekintettel arra, hogy a védelem-egészségügy területén K+F, innovációs bázissal csak a Magyar Honvédség rendelkezik.

1. sz. táblázat Példák a honvédegszégügy önálló nemzetközi kötelezettségvállalásból eredeztethető feladataira

Fsz.	Téma megnevezése	Elérni kívánt célok	Megjegyzés
1.	III-as szintű, telepíthető (gyorsdiagnosztikai) megerősített molekulárisbiológiai laboratórium	A NATO-nak megajánlott 3-as szintű gyorsdiagnosztikai képesség előírt követelményeknek megfelelő kialakítása biológiai fegyver kimutatására. Már a fejlesztési fázisban is használatba vehető, többcélú képességeket kell kialakítani.	A NATO által elfogadott képesség része.
2.	Molekuláris biológiai reagensek fejlesztése a biológiai fegyver gyorsdiagnosztikai képesség érdekében	A gyorsdiagnosztikai képesség alapját jelentő molekuláris diagnosztikai metodikák fejlesztése	A NATO által elfogadott képesség része. Új felajánlási képesség kialakulása.
3.	Immunkémiai reagensek fejlesztése a biológiai fegyver gyorsdiagnosztikai képesség érdekében	A jelenleg alkalmazott gyorsdiagnosztikai képesség alapját jelentő immunkémiai metodikák fejlesztése a hiányzó reagensek kialakítása érdekében (Reagent stock pile)	A NATO által elfogadott képesség része. Új felajánlási képesség kialakulása.
4.	A biológiai fegyver kimutatás hatékonyságát növelő eljárások és a standardizálás módszertanának fejlesztése	Módszertan és reagens fejlesztés, a minta-előkészítéstől a kimutatási eljárások fejlesztésén át a minőségbiztosítás rendszerének kialakításáig. (Reagent stock pile)	A Magyar Köztársaságnak a biológia fegyver kimutatás területén megszerzett képességének megőrzése érdekében.
5.	Biológiai szempontból különösen veszélyes minták telepített laboratóriumban is alkalmazható előkészítését szolgáló technológia kialakítása	A cél a különösen veszélyes biológiai anyagok vizsgálatra való előkészítését célzó rendszer kidolgozása. A rendszer a veszélyességi fokozatot legalább egy szinttel csökkentené.	NATO-nak felajánlott képesség része.
6.	Telepíthető, önfenntartó több célra alkalmazható, tisztatér befogadó struktúra kifejlesztése	A különösen veszélyes anyagokkal (ABV) történő tevékenység (beteg izolálás, laboratóriumi vizsgálat) illetve tiszta teret igénylő tevékenység (műtő) végzésére alkalmas önfenntartó tér kialakítása. A befogadó konténer egységesítése összköltségében teszi hatékonná a komplex feladat megoldását.	NATO igény a teljes ABV egészségügyi csoport felajánlására

2. sz. táblázat Példák a szövetségi kötelezettség vállalásban feladatot teljesítő személyi állomány teljesítőképességének megőrzése, fokozása témára

Fsz.	Téma megnevezése	Elérni kívánt célok	Megjegyzés
1.	Extrém fizikai és pszichés terhelésnek kitett személyi állomány fiziológiai és pszichofiziológiai teljesítőképességének fenntartása.	A vizsgálat során rendszerezett és valós adatokkal rendelkezni a különleges terhelések fiziológiai és pszichés teljesítőképességre gyakorolt hatásáról, a terhelés, az idő és az egyed veleszületett és szerzett adottságainak tükrében. A kapott adatok segítik a feladatorientált személyi kiválasztást, a parancsnokok számára a hatékony és tudatos erőforrás felhasználást, az oktatás-kiképzés területén a módszertan tudatos alakítását, az egészségügy számára a hatékony ellenintézkedések kialakítását teszi lehetővé.	Együttműködésben A Zrínyi Miklós Nemzetvédelmi Egyetem és a Belügyminisztérium munkacsoportjaival
2.	Személy orientált, intelligens szenzor fejlesztése	A fejlesztés célja olyan, az életjeleket illetve a fiziológiás folyamatok egyes elemeit detektálni képes szenzor fejlesztése, melyek megfelelő kiegészítő adatokkal együtt alkalmasak a katonák pillanatnyi fiziológiai állapotának megítélésre.	NATO Humán Factor & Medicina ET-032 téma
3.	Pszichotróp anyagok biológiai mintából történő kimutatása	A program célja a kábító és/vagy pszichotróp anyagot fogyasztó katonák kiszűrése, a potenciális új drogok keresése a rendszertől való távoltartás érdekében.	Akkreditáció WHO körkontroll

3. sz. táblázat Példák a szövetségi kötelezettségvállalásban feladatot teljesítő személyi állomány életesélyét megőrző kutatásokra

Fsz.	Téma megnevezése	Elérni kívánt célok	Megjegyzés
1.	Személyi Radiológia Egységkészlet kialakítása	A szervezetbe került sugárzó izotópok eltávolítását szolgáló, széles körben alkalmazható készítmény és alkalmazástechnológia kialakítása.	Törzskönyvi bevezetés
2.	Mérgező harcanyagok jelenlétének kimutatása biológiai mintákból	Az emberi szervezetbe került harcanyagok kimutatása. Az eljárások kidolgozása lehetővé teszi a gyógyszeres beavatkozást célzó vizsgálati rendszer kialakítását, a sérültellátás javítását (diagnosztika, terápia támogatása, a mentesítés hatásfoka) vagy igazságügyi orvosi vizsgálat támogatását.	OPCW körkontroll, TH nanotech
3.	Role 1	A nemzetközi kötelezettség-vállalásban szolgálatot teljesítő személyi állomány számára egy mozgékony könnyen telepíthető, szélsőséges időjárási viszonyok esetén is működni képes, a kiképzési és normál működési rend mellett az egészségügyi alapellátásra, ezen felül minősített időszakban élet- és végtagmentő beavatkozásokra alkalmas egészségügyi technika kialakítása.	

A védelem-egészségügyi kutatás-fejlesztés, innováció a saját eredmények tükrében

Sugárvédő vegyületek hatásmechanizmusának, a gyógyszeres védelem lehetőségeinek kutatása

Az elmúlt évtizedek az atomenergia békés célú alkalmazásának jelentős elterjedését hozták. Az atomerőművek jelenléte, az ionizáló sugárzás és a radioizotópok ipari-mezőgazdasági és egészségügyi (onkoterápiás és diagnosztikus) alkalmazása, illetve az emberi élettér kiterjesztése révén a kozmikus sugárzás potenciálisan továbbra is jelentős sugárterhelést jelenthetnek a modern ember számára (13, 14, 15, 16).

Az ionizáló sugárzás károsító hatása elleni védelem –beleértve a gyógyszeres védelem iránti igényt is– ennek megfelelően átalakult. A katonai jelentőségű sugárvédelem mellett megjelent a katasztrófa helyzetekben alkalmazható sugárvédők illetve a terápiás besugárzások esetén alkalmazható szelektív sugárvédők, valamint az alacsony dózisu sugárzások ellen mellékhatások nélküli védelem iránti igény is (17, 18).

Az elmúlt évek az atomfegyverek alkalmazásának veszélyét jelentősen csökkentette. Sajnálatos módon azonban teljesen nem szüntette meg. Éppen napjainkban vagyunk tanúi annak, hogy megjelent a piszkos bombának nevezett fenyegetés, mely sugárzó izotópoknak hagyományos robbanótöltettel való szétszórásával fenyeget. Az atomfegyvert is az ismert nagyhatalmakon kívül már egyre több kisebb ország is birtokolja, s az atomfenyegetés a helyi konfliktusokban ütőkártyává vált (19, 20).

A kémiai sugárvédelem jelentősége

A katonai orvosi kutatásokon belül hagyományosan jelentős szerepet játszó, több évtizedes kutatásnak köszönhetően számos sugárvédő vegyületet megismertünk. A kémiai sugárvédelem esetén határozottan figyelembe kell venni, hogy a sugárvédőszert milyen célzattal kívánjuk alkalmazni. A szelektív, a daganatot kevésbé védő, a sugárterápiát támogató szerek kórházi körülmények között, orvosi felügyelettel kerülnek alkalmazásra. A nukleáris robbanás vagy a nukleáris balesetek felszámolása más feltételeket támaszt.

A nukleáris balesetekből levonható tanulság az, hogy az ilyen balesetek igen nagy terhelést jelentenek az elhárítással, kárfelszámolással foglalkozók számára. Az egészségügy számára az egyik legnagyobb problémát a sérültek tömeges megjelenése és a betegek állapotának rendkívüli súlyossága jelenti. A jelenleg elfogadott eljárások elsősorban az érintettek kezelésére fókuszálnak, dekorporálás, szupportív terápiák, pl. citokin, vagy összejt terápiák formájában (21). Egy-egy sérült ellátása is óriási anyagi és emberi erőket köt le, komoly szakmai feladatot jelent.

Ez a lehetőség azonban főleg katasztrófa helyzetekben illetve atomrobbanás alkalmával gyakran hiányzik. Ezekben, az esetekben a kémiai sugárvédő szereknek lehet rendkívüli jelentősége.

A mentési munkálatokban egészséges emberek korlátozott védelmi lehetőségek mellett vesznek részt e rendkívül veszélyes feladat végrehajtásában. Ezen személyek a mentési munkálatok kulcsfigurái, így ha a mentésben eltölthető idejüket a kockázat fokozása nélkül növelni, vagy az egészségügyi következményeket mérsékelni tudjuk, akkor a hatékonyság jelentősen fokozódhat.

Egy megfelelő sugárvédő gyógyszer csökkentheti a sugársérültek számát és a sugársérülés súlyosságát, illetve a sugárzás hatására bekövetkező halálozást is. Egy napon belül elszenvedett 2 Gy dózis még kezelés nélkül sem okoz halált, míg 4,5 Gy mellett kezelés nélkül a betegek 50 %-a, míg 6 Gy mellett a 90 %-a meghal.

Azoknak a gyógyszereknek, amelyek a sugárzás károsító hatását (mellékhatás nélkül) közel felére csökkentenék, azaz a 4,5 Gy 50 %-os halálozást kiváltó dózis hatását, a halált nem okozó 2 Gy körüli dózis hatására csökkentik, katasztrófa helyzetben igen nagy jelentősége lehetne.

Számos adat szól amellett, hogy a sugárvédő vegyületek védő hatása egyes gyógyszereknél nemcsak a halált okozó hatásokra, de a késői szövődményekre is vonatkozik. Ennek jelentőségét nehéz túlbecsülni.

A sugárvédő szerekkel kapcsolatos fő probléma azonban a hatékony dózisok mellékhatásaiból adódik. Ezek a szerek vérnyomáscsökkenést, hányingert, fizikai teljesítménycsökkenést okoz(hat)nak. Ezért ebben a pillanatban e szerek alkalmazása nem szerepel a balesetek felszámolási terveiben (22, 23).

A kémiai sugárvédelem lehetőségei

A sugárvédő vegyületek kutatásának Magyarországon komoly hagyományai vannak. A korszerű gyógyszeriparra alapozva komoly erőfeszítések történtek a kémiai sugárvédelem területén. A biztonságpolitikai kihívásokra reagálva a kutatások célkitűzései és az alkalmazható vegyületcsoportok változtak (9. ábra), de a végső cél, a fegyveres testületek és a lakosság gyógyszeres védelmének biztosítása maradt. A második világháborút követő hidegháború időszakában, a nukleáris robbanótöltetek alkalmazásának veszélye jelentette a legnagyobb kihívást. Ebben az időszakban a kutatások fő irányát a nagydózisú sugárzás biológiai hatásának csökkentése, a nagy dózisú sugárzás ellen védelmet jelentő sugárvédő vegyületek vizsgálata jelentették. Sztanyik és mtsai. ebben az időben vizsgálták többek között az S-2-aminoethylisothiuronium-BrHBr elnevezésű vegyületet, mely később Ixecur néven sugárvédő tablettaként került letárolásra (24, 25, 26, 27).

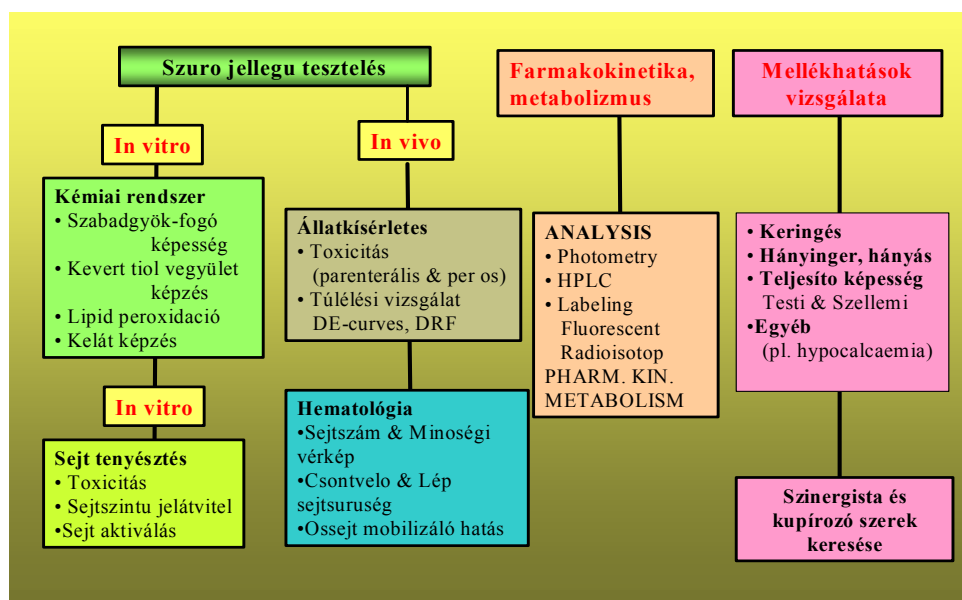
- Aminothiol vegyületek, phosphorothioate és egyéb származékok: **(MEA, AET, Thiola - Ixepirine, WR-2721, WR-3689, WR-151327)**
- 3-(2-Sodiumthiophosphate-ethylamine)-propionamide: **(Betamide)**
- S-aminoethyl-guanyl-isothiuronium: **(S-alpha-ethylamine)**
- Gamma-glutamyl-aurine: **(Litoralon)**
- Lipoic-acid származékok, dipeptidek: **(KO-compounds, RGH-0362)**
- Növényi kivonatok: **(lectins, flavonoids, antocyanides, Hippoph. Rhamn.)**

9. ábra Az elmúlt 20 évben vizsgált leghatékonyabb sugárvédő vegyületek

Munkatársaimmal a nyolcvanas években a sugárvédő vegyületek hatásmechanizmusának vizsgálatát kezdtük el. Vizsgáltuk a különböző sugárvédő vegyületek in vitro szabadgyök-fogó képességét, az antioxidáns védelemben szerepet játszó enzimek és a sugárvédő vegyületek, a sugárvédő vegyületek és az endogén –SH tartalmú vegyületek interakcióját, a kevert tiolok képződését.

Ex vivo modellen vizsgáltuk a sejtmembrán és a sugárvédő vegyületek kölcsönhatását, az aminotiol típusú vegyületeknek a fehérvérsejtekre, a gyulladásos folyamatokra gyakorolt hatását.

Eredményeink alapján kialakítottunk az addig uralkodó állatkísérletes, döntő módon az állatok túlélésére alapozott tesztrendszer helyettesítésére egy in vitro kémiai, in vitro biológiai (sejtenyészet), ex vivo (élőből kivett sejtek) és in vivo vizsgálati lépésekből álló modellt a sugárvédő vegyületek szűrő jellegű vizsgálatára. A hatékony szűrés és a kombinációk tudatos tervezhetősége érdekében az egyes molekulákat kémiai tulajdonságuk, a sugárvédő vegyületek támadáspontjainak megfelelő hatásmechanizmusaik, reakció képességük, sejtszintű és végül túlélésre gyakorolt hatásuk alapján jellemeztük. A potenciálisan hatékony vegyületeket mellékhatásukra és in vivo hatékonyság irányában továbbvizsgáltuk (10. ábra).

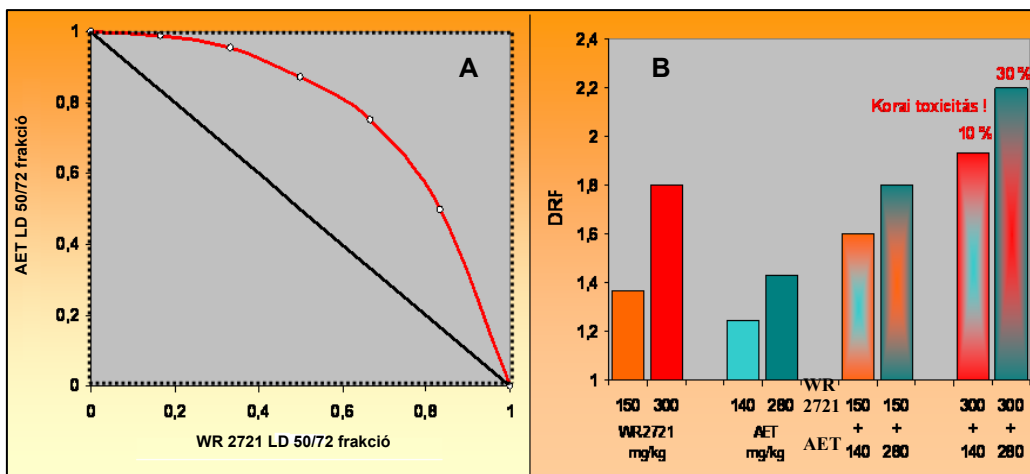


10. ábra A sugárvédő vegyületek tesztelésének rendszere

Vizsgálataink szerint nem csak az eltérő szerkezetű, de az egyes aminotiol molekulák is jelentős eltérést mutathatnak az egyes vizsgált tulajdonságok vonatkozásában. Igazoltuk, hogy a hasonló szerkezet ellenére is eltérés van az egyes vegyületek hatásmechanizmusában, ezért kombinációjuk reális hatékonyságnövekedéssel illetve a mellékhatások csökkentésével is kecsegtet. Néhány kombináció tesztelését elvégezve igazoltuk az elméleti feltevés jogosságát.

Ezen vizsgálatok hozzájárultak ahhoz, hogy hazánkban is sikeres kísérletek folyhassanak a kombinációs alkalmazások lehetőségeinek tisztázása érdekében.

A 11. ábra a két klasszikus sugárvédő vegyület az AET és a WR2721 kombinációjának hatását mutatja. A bal oldali képen a fekete egyenes az elméleti addíciós hatást, míg a piros görbe a mért értékeket mutatja. A görbe a potencírozó kölcsönhatásra jellemző lefutást mutat. Az AET és a WR2721 kombinált alkalmazásával a relatív toxicitás csökkent, míg a hatékonyság nőtt.



11. ábra Az AET és a WR 2721, valamint kombinációjuk hatásának vizsgálata. A szinergiasta hatás (A) és a dózis redukciós faktorok (B) számszerű értékeinek bemutatása.

A két készítmény maximális hatékonyságú dózisának felét (amelyeknek toxikus mellékhatása, és mint a 11. ábra jobb oldali oszlopdiagramján látható önmagukban jelentős sugárvédő hatása sincs) kombinálva sikerült mellékhatás nélkül elérni az igen jelentős 1,6–1,8 dózisredukciós faktort.

A maximálisan sugárvédő hatású 300 mg/kg WR2721 és 280 mg/kg dózisú AET kombinálásával a rendkívül magas 2,2 dózis redukciós faktor (DRF) is elérhető volt. Ennél magasabb dózison azonban a besugárzás hatására a kombinált kezelés után alkalmazott besugárzást követően akut halálozást észleltünk (10–30%-ban, dózistól függően).

Sugárvédő vegyületek közvetett hatásai

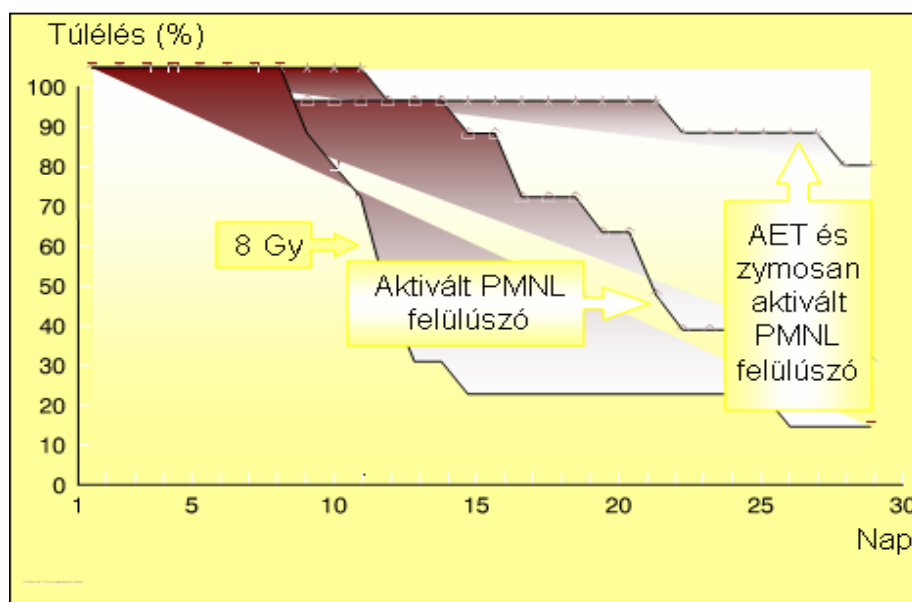
Időközben jelentősen csökkent a nukleáris fegyverek globális alkalmazásának veszélye, a leszerelési tárgyalások és a hidegháború vége lehetővé tette, hogy előtérbe kerüljön a szelektív sugárvédők, illetve a mellékhatás-mentes, alacsony dózisú sugárzás

ellen védő vegyületek kutatása.

A kilencvenes években a klasszikus sugárvédő vegyületek korábban leírt mechanizmusai (un. kevert tiol képzés, scavenger tulajdonság, DNS ill. sejtmembrán stabilizáló hatás) mellett az elsők között vizsgáltuk a közvetett sejtaktiváción keresztül érvényesülő sugárvédő hatást, valamint a citokinek, összejt faktorok, valamint az immunmodulánsok hatását.

Vizsgáltuk az aminotiol sugárvédők aktív oxigén szabadgyök scavenger tulajdonságát, hatását a gyulladásra és a fehérvérsejtek által termelt aktív oxigéngyökök termelésére. Miközben a gyulladásra gyakorolt hatásban a scavengerekre jellemző csökkentő hatást észleltük, egyértelműen kiderült, hogy a vegyületek fokozták a neutrofil granulociták (PMNL) aktivitását.

Feltételeztük, hogy a sejtek aktivációjának hatása lehet a vérképzésre esetleg a sejtek sugárérzékenysége. A fehérvérsejtekből opsonizált zimosán aktiváció hatására felszabaduló anyagok hatását ^{60}Co , LD100/30 dózisával besugárzott állatokon vizsgáltuk. Eredményeink szerint az aktivált PMNL-k felülűszója a besugárzás előtt egy órával intraperitonealisan adva csökkentette az elhullást. Ha az aktiválás AET jelenlétében történt, a túlélés jelentősen növekedett (12. ábra).



12. ábra AET nélkül és AET jelenlétében aktivált PMNL felülűszójának hatása a 8 Gy ^{60}Co γ besugárzás okozta elhullásra egereken

Ekkortájt jelentek meg az első közlemények a citokinek és az összejt faktorok potenciális szerepéről a sugárzás okozta károsodások mérséklésében.

Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a sugárvédő vegyületek hatására a fehérvérsejtekből az ionizáló sugárzás okozta halálozást csökkentő, védő hatású anyagok, citokinek szabadulnak fel. Vagyis a sugárvédő vegyületek hatásának egy részéért a fehérvérsejtek aktivációja és a belőlük felszabaduló mediátorok felelősek.

A szervezet endogén, stimulációra termelődő, a sugárérzékenységet befolyásoló mediátorainak hatásával magyarázhatóak, a lőtt, majd besugárzott sertés kombinált sérülésmodellen kapott vizsgálati eredményeink is. A kísérlet eredménye némileg finomította a kombinált sérülésekről ez idáig alkotott elképzeléseket (36), mely szerint a kombinált sérült túlélési esélye kisebb. Megállapítottuk, hogy a besugárzás előtt elszenvedett (lövési) légyszöveti sérülés, nem hogy nem növelte, de csökkentette a besugárzás, okozta elhullást.

Az azóta eltelt időben számos preklinikai és klinikai vizsgálat igazolta, hogy a citokinek széles spektruma - IL-3, granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF), granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF), makrofág kolónia stimuláló faktor (M-CSF), IL-6, IL-11, eritropoietin (EPO), trombopoietin (TPO), összejt factor (SCF) – képes a csontvelői őssejtek, illetve a progenitor sejtek osztódását, illetve érését felgyorsítani, a regenerálódást elősegíteni, ezáltal a sugárzás okozta csontvelő károsodás idejét lerövidíteni. Néhány citokin pedig sugárvédő hatással is rendelkezik, un.: IL-1, TNF, IL-12 és az SCF, (28, 29, 30).

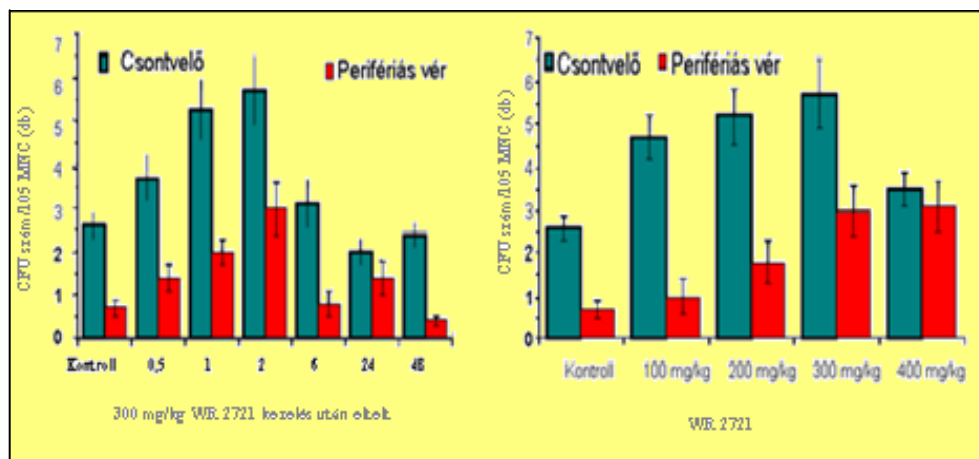
Amifostin néven, a WR2721 kódjelű sugárvédő vegyületet a klinikai onkológiai gyakorlatban jelenleg adjuváns terápiára alkalmazzák, az extrém toxikus citosztatikumok és a nagy dózisu besugárzás mellékhatásainak csökkentésére (31, 32).

A sugárvédő vegyületek cytoprotektív hatását mind in vivo mind in vitro modellen vizsgálták és bizonyították, ezzel egy időben számos közlemény jelent meg az intracelluláris tiol tartalom növekedését előidéző szerek csontvelői őssejtek érését illetve osztódását fokozó hatásáról (33, 34).

Az országban az elsők között kezdtük meg a csontvelői és a perifériás őssejtek tenyésztését. Mind emberi mind egér vérből sikeresen izoláljuk és tenyésztjük a perifériás őssejteket.

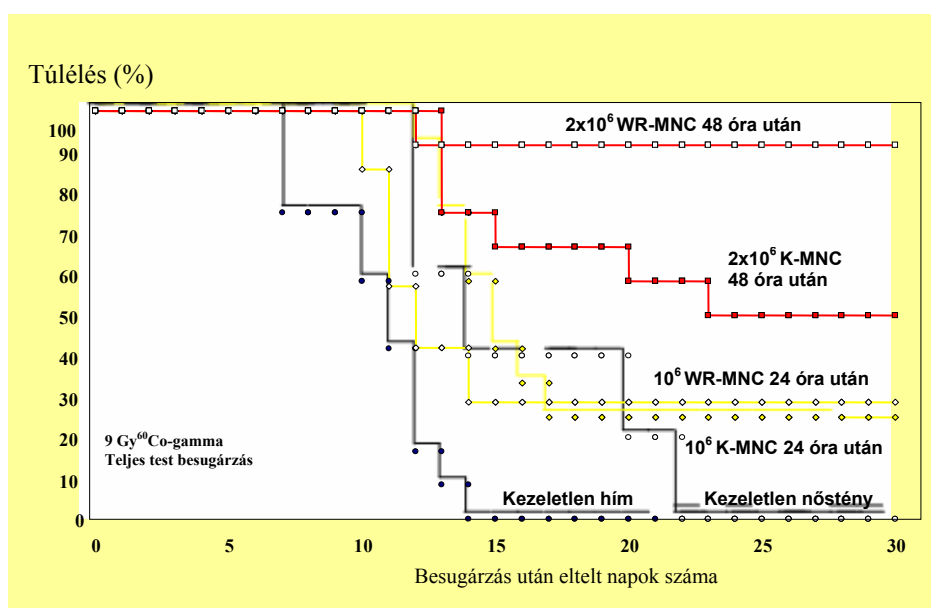
Kutatócsoportjaink belső együttműködésében a WR2721 típusjelű vegyület haematopoietikus őssejtekre gyakorolt hatását vizsgáltuk. Intraperitonealis adás után a

dózis és az idő függvényében meghatároztuk a perifériás és csontvelői őssejtek számát in vitro őssejt tenyésztési módszert alkalmazva. Igazoltuk, hogy a kísérleti állatnak adott WR2721 fokozza a csontvelői őssejtek in vitro klónképző képességét (13. ábra).



13. ábra In vivo alkalmazott WR2721 sugárvédő hatása a perifériás és csontvelői őssejtek in vitro klonogénitására az idő és a dózis függvényében

Tőlünk függetlenül, hasonló eredményre jutott List, A.F. és Capizzi, R.L az aminotil vegyületcsalád, ezen belül a WR2721 vizsgálatával. Eredményüket 1998 –ban szabadalmaztatták (35).



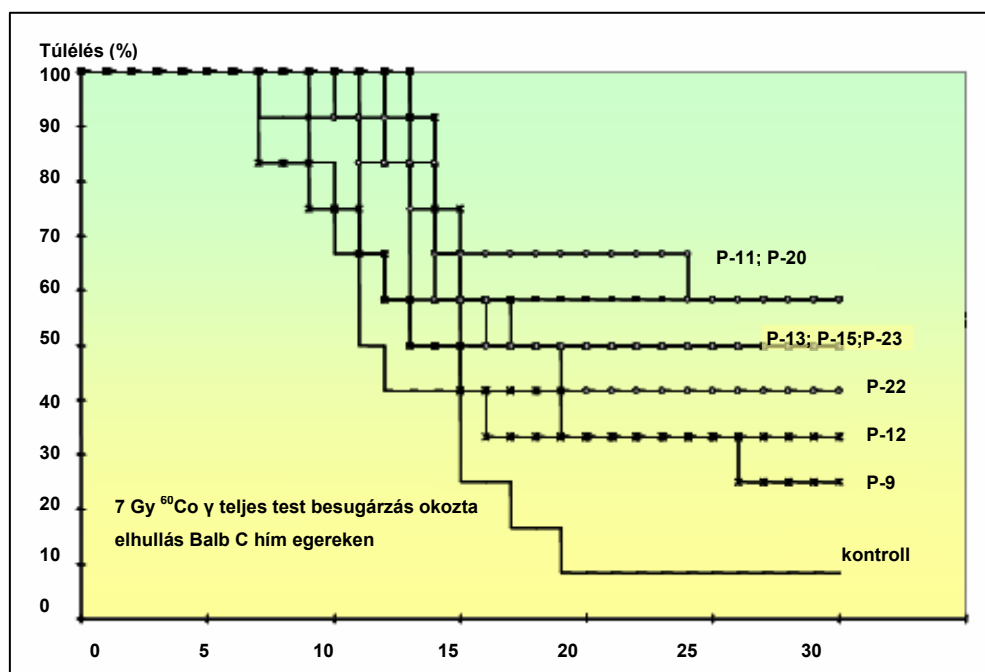
14. ábra A 24, ill. 48 órával az LD 100/30 ^{60}Co γ besugárzás után alkalmazott intravénás mononukleáris (MNC) sejtuszpenzió hatása a BD2F1 egerek túlélésére (n=12). A szingén egerek perifériás véréből a sejteket (10⁶, ill. 2x10⁶ MNC) 300 mg/tkg dózisu WR2721 i.p. kezelés után 2 órával izoláltuk (WR-MNC). A kontroll állatok a WR2721 oldószerét kapták (K-MNC).

A hatás dózis- és időfüggőnek bizonyult, legnagyobb értékét két órával a beadás után és 300 mg/kg dózisban érte el. A WR2721 ugyanakkor fokozta a perifériás vér mononukleáris sejtjeiből képződő kolóniák számát is, ami az őssejtek periferizálódására utal.

Az ilyen módon kezelt állatokból származó mononukleáris sejtszuszpenzió retranszplantálás után hatékony csontvelői regenerációt hoz létre szingén állatokban, megelőzve az LD100/30 dózisú ^{60}Co γ besugárzás okozta pusztulást. (14. ábra)

Immunstimuláns hatású vegyületek sugárvédő hatásának vizsgálata

Abból kiindulva, hogy a fehérvérsejtek aktiváltsági szintje, és az általuk termelt faktorok befolyásolják a sejtek és a szervezet egészének sugárérzékenységet, a sugárzás indukálta immunhiány mértékét, ezeken keresztül a túlélést, az immunstimuláns készítmények radioprotektív hatását számos szerző vizsgálta és napjainkban is vizsgálja (37, 38, 39, 40).



15. ábra 24, ill. 1 órával a besugárzás előtt alkalmazott arginin tartalmú oligopeptidek hatása a 7 Gy ^{60}Co γ besugárzás okozta elhullásra egereken

Saját eredményeink közül a 15. ábrán néhány, arginin tartalmú szintetizált, immunstimuláns hatású oligopeptid (Chrisor Ag szívességéből) sugárvédő hatását mutatom be. Vizsgálataink szerint e vegyületeket 24 és 1 órával a besugárzás előtt alkalmazva a túlélés fokozódása figyelhető meg egereken.

Bár az általunk vizsgált immunstimuláns hatású vegyületekkel messze nem érhető el az aminotiol típusú sugárvédő vegyületek hatásához hasonló mértékű sugárvédelem, eredményeink mégis jelentősek abból a szempontból, hogy igazoltuk egy az immunrendszer sejtes elemei által mediált, megfelelő stimulussal fokozható endogén sugárvédelem lehetőségét. Vizsgálataink során számos olyan molekulát találtunk melyek még LD100/30 dózisú ^{60}Co γ besugárzás estén is jelentős túlélést biztosítottak, megfigyelhető mellékhatás nélkül (15. ábra).

Összefoglalás

Az elmúlt két évtized kémiai sugárvédelmet célzó kutatásai a reális felhasználói igények hiánya miatt nem eredményeztek újabb, a hazai gyakorlatba is bevezetett készítményt. A kutatások ugyanakkor jelentősen bővítették a kémiai sugárvédelemről alkotott ismereteinket. Eredményeink révén sikeresen kapcsolódtunk a korszerű sugárbiológiai kutatásokhoz.

Igazoltuk, hogy a klasszikus aminotiol sugárvédő szerek esetében a hatásmechanizmus és a mellékhatások tekintetében eltérés mutatható ki, ami lehetővé teszi ezen vegyületek kombinációjával a hatékonyság fokozását, a mellékhatások csökkentését.

Igazoltuk, hogy az aminotiol sugárvédő vegyületek hatásában jelentős szerepet játszik ezen vegyületeknek az immunrendszer sejtes elemeire és a haematopoiitikus őssejtekre gyakorolt hatása.

Ezen tapasztalatok alapján sikerült olyan kismolekulasúlyú oligopeptideket kifejleszteni, amelyek toxikus mellékhatás nélkül csökkentették a szervezet sugárérzékenységét.

Kísérleteink során megszerzett tapasztalatainkra építve az országban az elsők között tenyésztettük az egér, majd humán csontvelői és a perifériás őssejteket, és közvetlenül hozzájárultunk a kolonia stimuláló faktorok, citokinek és immunmoduláns monoklonális antitestek klinikai gyakorlatban történő alkalmazásához.

Dekorporáló készlet fejlesztése

A sugárzó izotópokkal szembeni védelem, a szervezetbe került sugárzó izotópok eltávolítása, a védelem-egészségtudomány, ezen belül a katonai-egészségügyi K+F fontos feladata volt. A téma jelentőségét a csernobili atomreaktor balesete felértékelt, majd a globális háború veszélyének csökkenése mellett megjelenő aszinkron fenyegetettség veszélye tovább fokozta. A kriminális és a politikai terrorizmus kockázatának növekedésével fokozódott a sugárzó izotópoknak hagyományos robbanószerkezetekkel való kombinálása és a „dirty bomb”, vagyis a piszkos bomba alkalmazásának veszélye.

Bár a védekezés leghatékonyabb eszköze továbbra is a megelőzés, az áldozatok szervezetébe szájon vagy sérülésen keresztül bekerülő izotópok eltávolítása, a felszívódás megelőzése továbbra is probléma maradt.

Hatékony mentesítő és dekorporáló kezelésre ez idáig csak speciálisan felkészült mentesítő helyeken illetve egészségügyi környezetben volt lehetőség. A katonai tevékenység flexibilitásának biztosítása érdekében azonban célszerű a sugárzó izotóptól való mentesítés lehetőségét az operatív tevékenység részeként is fenntartani (41).

A radioaktív izotóp a légutakon, tápcsatornán, sérüléseken illetve a bőrön keresztül juthat a szervezetbe, ahol az izotóp sajátosságainak megfelelő módon halmozódik fel. A szervezetbe került sugárzó izotópok káros hatásának csökkentésére elsődleges feladat az izotóp felszívódásának, a szöveti felhalmozódásnak a megelőzése, majd még később az izotóp mobilizálása és a kiürítés elősegítése. A különböző eljárások hatékonysága is ebben a sorrendben csökken.

Fejlesztéseink és kutatásaink célja egy személyi használatra is alkalmas dozírozású, terepi körülmények között is használható, orvosi felügyeletet nem igénylő, adott esetben prevenciós céllal is alkalmazható dekorporációs eszközkészlet előállítás volt.

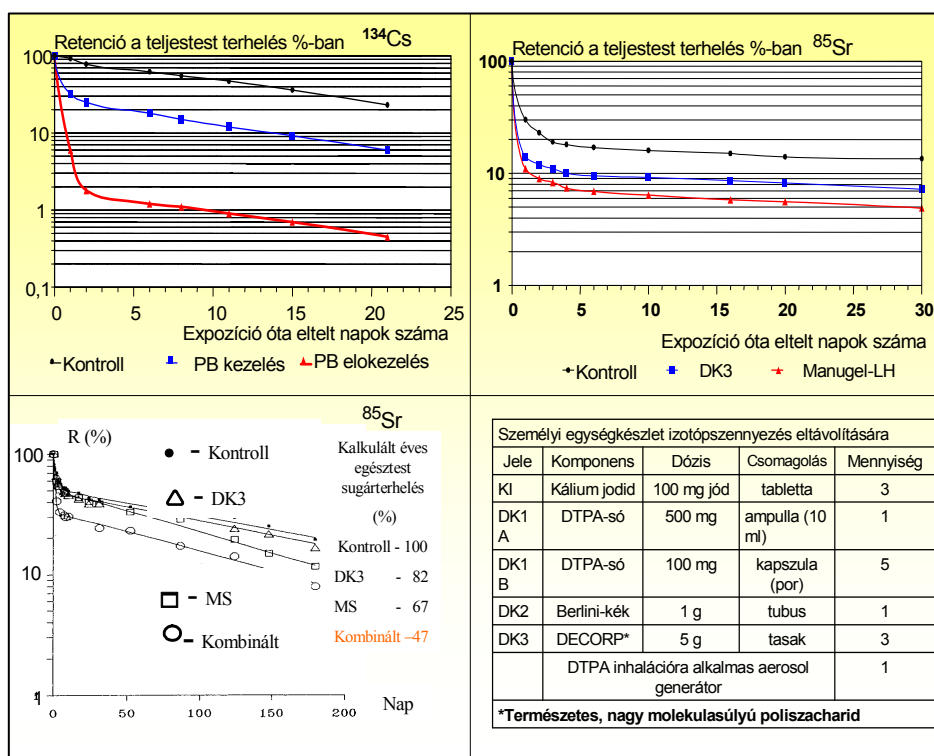
A szakirodalomból ismert dekorporáló szerek áttekintése után a hatékony, de relatíve alacsony toxicitású kálium jodid, a Ca DTPA (Diethylenetriaminepentaacetate) és a berlini kék ((ferro-ferri-cianát): $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) került részletes vizsgálatra.

A fejlesztés e vegyületek esetében elsősorban a formulálás, és az alkalmazási előírások alapjainak kidolgozását segítő vizsgálatokra irányult.

Mindegyik esetben vizsgáltuk mind az előkezelés, mind a terápiás alkalmazás hatékonyságát. Általános megállapításként megfogalmazhatjuk, hogy az expozíció előtti

alkalmazás a terápiás alkalmazásnál jelentősebben csökkenti a teljes testterhelést.

A 16. ábra bal felső diagramján a berlini kék cézium retencióra gyakorolt hatását mutatom be. Az ábrán látható hogy a berlini kék elsősorban a cézium kezdeti kiürülését gyorsítja fel. Előkezelés során a kiürülés az első 1–2 napon meghaladja a 95–99 %-ot, de utókezelés formájában is 80–90 % közötti sugárterhelés csökkenést lehet a kezeléssel elérni (16. ábra).



16. ábra Személyi dekorporáló egységkészlet és hatékonysági vizsgálatának néhány eredménye. A táblázat az egységkészlet egyes elemeit mutatja be. (A táblázatban látható rövidítéseken felül, Cs=cézium, Sr=stroncium, MS=nyákkoldó, PB= berlini kék.)

Kifejlesztettünk és szabadalmaztattunk egy növényi eredetű, poliszacharida alapú készítményt, mely ioncserélő tulajdonsága révén hatékonyan előzi meg a sugárzó izotópok közül a ^{85}Sr és nehéz fémek közül a Pb felszívódását.

A készítmény számos innovációs fórumon jelentős sikert aratott (1. sz. kép)



1. sz. kép A IV. Genius Nemzetközi Találmányi Kiállításon Genius nagydíjat nyert dekorporáló szer személyi felhasználásra kész csomagolásban és az elismerő oklevél

Hatásosságát és hatékonyságát állatkísérletben vizsgáltuk, a stronciumra specifikus Manugel hatásával összehasonlítva (16. ábra jobb felső kép). A két készítmény hatásosságában nem volt szignifikáns különbség. A készítmény tartós fogyasztásra is alkalmas, az élelmiszerbe keverve, akár kenyérbe sütve is alkalmazható. Az a tény, hogy a Decorp tartós fogyasztásával sem sikerült diagnosztizálható elváltozást – ion- vagy nyomelem-hiányt – kiváltanunk megerősíti azt a feltételezésünket, hogy a készítmény preventív alkalmazása adott helyzetben lehetséges.

Az izotóp *in vivo* viselkedését az izotóp és a szervezet kölcsönhatása befolyásolja. A hörgőkben kitapadt izotóp egy része a légutakból a természetes tisztulási mechanizmusok révén ismét a garatba, majd a gyomorba jut. A szájon át alkalmazott dekorporáló szerek adagolásánál és a hatás mechanizmusánál ezt célszerűen ki lehet használni.

A dekorporáló készletbe elhelyezésre került egy személyi inhalátor, amely a légutakba került izotópok esetén hatékonyabb és gyorsabb, mint a szájon keresztül bejuttatott készítmény.

Igazoltuk ugyanakkor, hogy nyákoldó, a légutak tisztulását elősegítő, ún. mukoszolvens vegyületek alkalmazásával a légutak mentesítését, a dekorporáció hatékonyságát fokozni lehet. (16. ábra bal alsó diagram).

Összefoglalás

A nukleáris hasadvány termékek közül a jódt sugárzó izotópjai a korai sugárterhelésért, a cézium és a stroncium elsősorban a késői sugárterhelésért felelősek.

Közel 10 éves fejlesztés eredményeként originális, szabadalommal védett, természetes poliszacharid alapú dekorporáló készítményt fejlesztettünk ki és teszteltünk, amely tartós fogyasztás esetén sem káros.

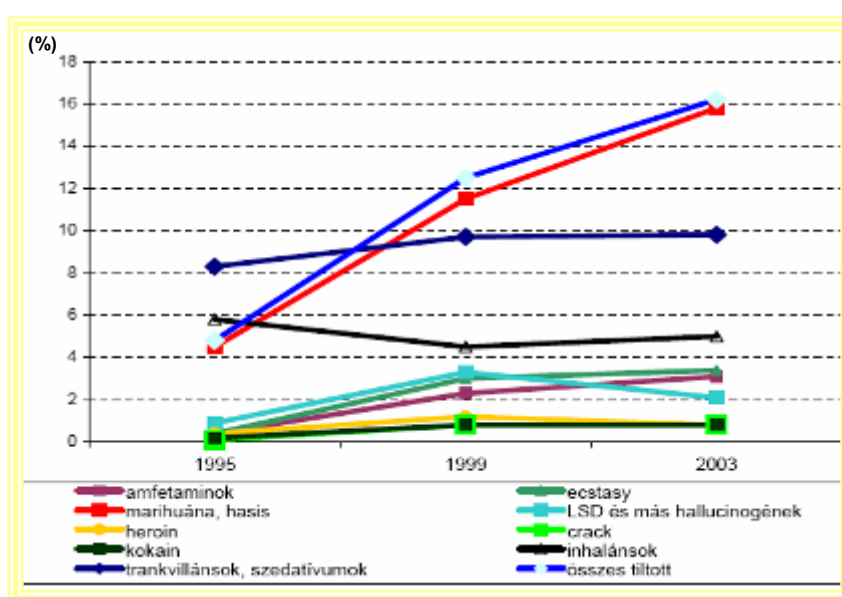
Aplikációs fejlesztő tevékenységünk eredményeként az ismert dekorporáló hatású vegyületekből, szükséghelyzetben alkalmazható készítményeket fejlesztettünk ki.

Az elmúlt évek kutatásai, majd fejlesztései elvezettek egy személyi alkalmazásra kialakított dekorporáló egységkészlethez. A csapatpróbán átjutott készlet különös aktualitását az adja, hogy fokozódott a terror veszély, ezen belül a piszkos bomba alkalmazásának esélye.

Kábítószeres és pszichotróp anyagok vizsgálata

Exploratív epidemiológiai vizsgálat

A kábítószer fogyasztás mértéke Magyarországon az elmúlt évtizedben, nagymértékben megnövekedett (17. ábra). Bár a fogyasztott kábító és pszichotrop szerek nagyobb része szájon keresztül fogyasztott készítmény, fontos azonban, hogy az előző évekhez viszonyítva jelentősen megemelkedett az intravénásan adható szerek fogyasztása is.



17. ábra Az egyes szerek életprevalencia értékeinek alakulása (%) országosan 1995 és 2003 között (16 éves középiskolások között) (42)

A folyamatból –mint a társadalomba ágyazott szervezet– a Magyar Honvédség sem vonhatta ki magát. Egy 1997-ben végzett vizsgálatunk szerint az eltávozásról visszatérő katonák átlag 30,8 %-ának vizeletében tudtunk drogot kimutatni (4. táblázat).

Az 1999. évi országjelentésben található adatok szerint erre az időszakra, azaz a kilencvenes évek második felére a tiltott drogok és az inhalánsok együttes életprevalencia értéke országosan közel kétszeresére –10%-ról 19%-ra– növekedett a másodéves középiskolások körében (43). Miután a saját vizsgálatunk során semmilyen válogatási, szelektálási eljárást nem alkalmaztunk, joggal feltételezzük, hogy a sorállományra reprezentatív mintában a prevalencia 1,5-szer nagyobb volt, mint az országos életprevalencia értéke.

4. táblázat Az eltávozásról visszatérő katonáktól név nélkül levett vizeletek pozitivitása a vizsgált drogokra, a drogfogyasztás területi megoszlása. Az első szám utáni zárójelben lévő szám a GC MS mérésekkel megerősített eredményt mutatja. (1997).

Mintavételi hely	Minta szám (db)	Amfetamin (db)	Opiát (db)	THC (db)	Metadon (db)	Összesen	
						(db)	(%)
Székesfehérvár	50	12 (12)	4 (4)	4 (4)	6 (3)	26 (23)	51 (46)
Pápa	50	5 (5)	1 (1)	2 (2)	5 (2)	12 (10)	26 (20)
Veszprém	50	7 (7)	2 (1)	6 (4)	10 (6)	25 (18)	50 (36)
Pécs	50	0 (0)	0 (0)	7 (7)	3 (0)	10 (7)	20 (14)
Kaposvár	50	14 (14)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	19 (19)	38 (38)
Összesen	250	38 (38)	8 (7)	23 (21)	24 (11)	93 (77)	37,2 (30,8)

A táblázat adatait nézve súlyozottan kell megítélni azt a tényt, hogy abban az időben a metadon, melyet az opiátokról való leszoktatás céljából terápiás eszközként használ az egészségügy, viszonylag nagy gyakorisággal volt kimutatható. (A későbbiekben ez a drogfajta csaknem eltűnt, jelezve, hogy az ellátó forrásokat sikerült megszüntetni).

Ugyancsak helyén kell értékelni a zárójelben lévő számokat, melyek arra utalnak, hogy a még oly gondosan kiválasztott immunkémiai vizsgálatok is eredményezhetnek fals pozitivitást, különösen akkor, ha a mintavételezésnél az anamnézis nem szakszerűen készül el.

Akkreditált laboratórium a kábítószer biológiai mintából történő kimutatására

Az ál pozitivitás mellett az ál negativitás is jelentős veszélyt jelent a nem megfelelően kiválasztott technikák illetve a minta manipulálása esetén. Az immunkromatográfiás vagy az egyéb immunkémiai módszerek szűrővizsgálatra alkalmasak, de (jogi) következményekkel járó vizsgálatként nem fogadhatók el.

A toxikológiai kutató osztály bázisán, a kutatásban alkalmazott nagyműszeres analitikára alapozva alakítottuk ki azt a vizsgálati rendszert, amely a mintavételezéstől az

eredmény kiadásáig standardizált. Számos analitikai metodikát fejlesztettünk, majd (Magyarországon ez idáig egyedül) a laboratóriumot kábítószer analitikára akkreditáltattuk és évek óta eredményesen veszünk részt a WHO körkontrollban.

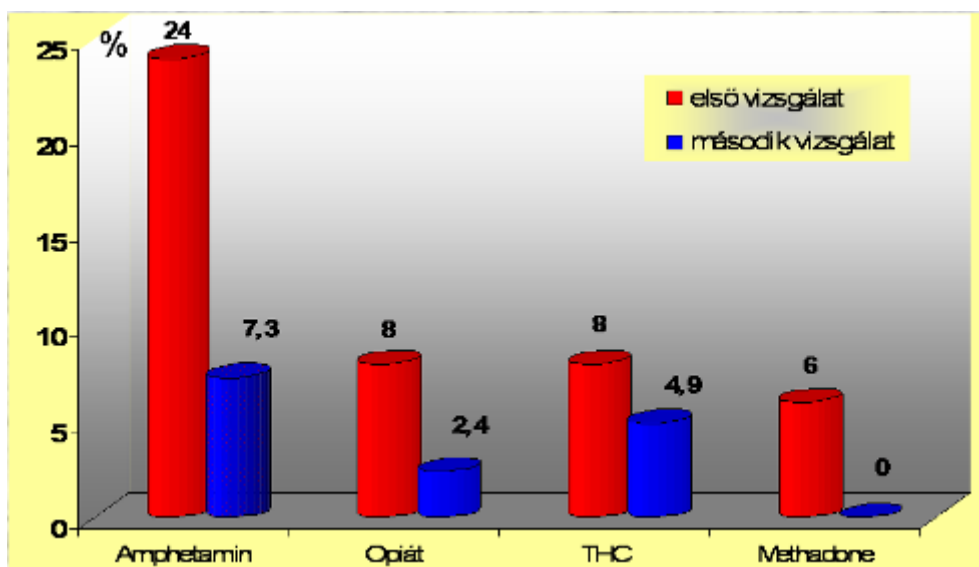
Az objektív drogvizsgálatok szerepe a megelőzésben

A drog elleni küzdelemben a társadalom részéről megfigyelhető négy fő reakció típus a Magyar Honvédségen belül is felismerhető.

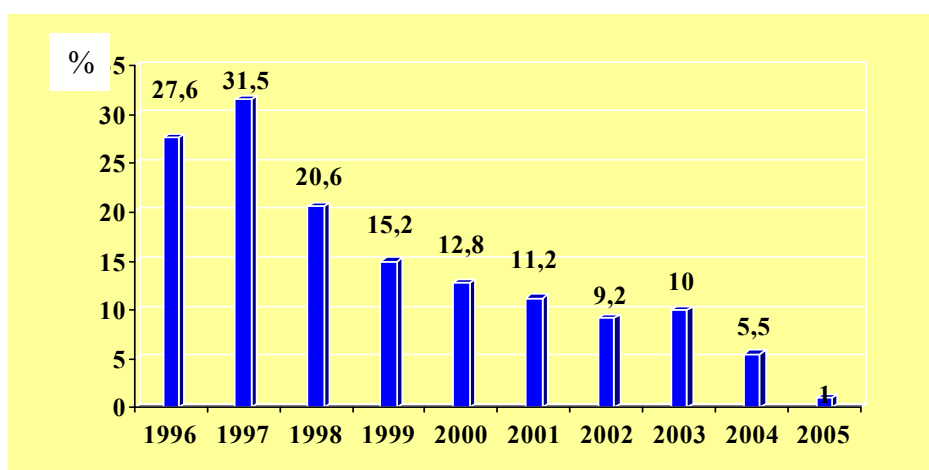
Kezdetben a szervezet alulértékelt a probléma jelentőségét, a felderített eseteket egyedi jelenségként értékelte. Ezt a fázist az érintettek betegként való kezelése követte. A következő fázist az államhatalmi, és jogi eszközök fokozott alkalmazása jelentette. Fokozódtak a felderítésre irányuló hatósági erőfeszítések, nőtt a büntetés mértéke. E folyamatok árnyékában ment végbe, a széleskörű prevenciós tevékenység megszervezése és beindítása, a primer, szekunder és tercier prevenció szellemének térhódítása. Az ötödik fázis kialakulásának napjainkban vagyunk tanúi. A drog ellenes küzdelem rendkívül költséges, azonban a küzdelem elhanyagolása, vagy annak hatástalansága nagyon veszélyes ezért a fenntarthatóság válik a probléma kezelésének kulcselemévé. A szükséges ötödik fázisban előtérbe kerül a drogellenes tevékenység hatékonyságának fokozása. Az objektív drogmeghatározás eszköze az utolsó három fejlődési szakasz mindegyikében kiemelkedő szerepet játszik, ezért javasoltuk bevezetni az objektív drogszűrés rendszerét.

A korai eredmények is bizonyították a rendszer hatékonyságát. Már a név nélküli szűrés három hónapon belüli kétszeri ismétlésével (vagyis ahol jogi következményekkel nem kellett számolni) is sikerült a drogfogyasztást jelentősen mérsékelni (18. ábra).

A közel egy évtizedes kábítószer fogyasztás elleni összetett tevékenység eredménye ugyancsak kiemelten jónak mondható (19. ábra). Az exploratív epidemiológiai vizsgálatok eredményei évről-évre javuló tendenciát mutattak. Ebben egyebek mellett kiemelkedő jelentősége volt a Magyar Honvédségen belül életbe léptetett, drog ellenes szabályozásnak, a random illetve célzott szűréseknek, a drogszűrésnek az alkalmasság vizsgálatába történő bevezetésének, és a honvédség professzionális haderővé történő átalakításának. Az 1997-ben mért 30,8 %-os előfordulás után 2005-ben random kiválasztással már „csak” 1,0 % volt azoknak a száma, akiknek a vizelete az objektív drog vizsgálattal pozitívnak bizonyult.



18. ábra Három hónapon belül kétszer ismételt, név nélküli drog szűrés hatása a pozitív vizeletminták számára

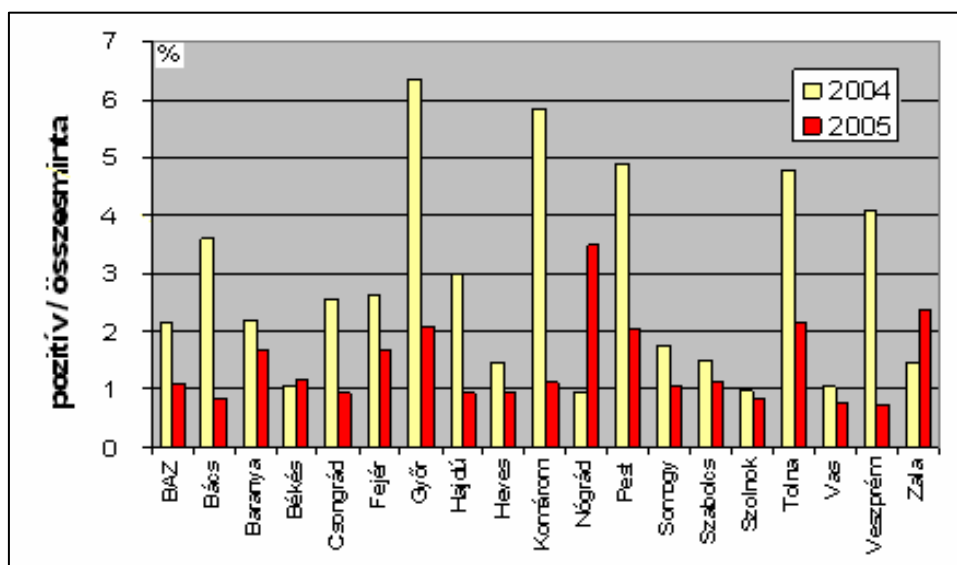


19. ábra. A kábítószer fogyasztás mértékének százalékos alakulása (exploratív epidemiológiai vizsgálatok adataiból számolva).

Az objektív drogszűrés alkalmas ugyanakkor a kialakított drogellenes stratégiák, programok és módszerek hatékonyságának ellenőrzésére, javítására is. Ezen a téren még jelentős tartalékok vannak, mivel a projektek hatékonyságának objektív mérésére még nem születtek jelentős vizsgálatok.

A kapott eredmények térinformatikai feldolgozása, az elemzések hatékonyság javítási, folyamatszabályozási célú felhasználása még várat magára. Ez a különböző információs adatbázisok tartalmi összekapcsolásával, megfelelő előkészítésével (vezetői

döntés-előkészítés, vezetői kontrolling) lenne lehetséges, ami után lehetővé válna az információk napi kezelésének vezetői funkciókba, feladatokba történő beépítése is.



20. ábra A drog pozitivitás százalékos változása a Magyar Honvédség személyi állományánál 2004. és 2005. években.

A 20. ábrán a kábító és ajzószeres fogyasztásának alakulását mutatja be két év távlatában. Az ábra elemzése során láthatjuk, hogy régióként eltérő a fogyasztás alakulása, sőt két éven belül is jelentős ingadozások figyelhetők meg. Joggal merül fel a kérdés, hogy mi a jelentős fogyasztás csökkenés oka, vagy éppen az emelkedések igényelhetnek magyarázatot. Kérdéses, hogy a változások véletlenszerűek, vagy összefüggés fedezhető fel a drog ellenes programok valamely eleme és az eredmény között. Javasoljuk tehát az adatbázisok összekapcsolását és a megfelelő elemzések végrehajtását, a hatékonyság, költséghatékonyság tudatos növelése érdekében.

Összefoglalás

A fejezet a közép- és hosszú távú célokkal működtetett védelemegészségügyi kutatás-fejlesztés napi probléma feltáró és megoldó, katalizátorként, minőségbiztosító központként való alkalmazásának jellemző példáját mutatja be.

Abban az időben, amikor a kábító- és pszichotróp szerek által jelentett veszély nagysága még nem volt teljesen ismert, a kísérletes munkában jártas, metodikai készségekkel bíró csoport feltáró jellegű epidemiológiai vizsgálatokat hajtott végre, amelynek döntő szerepe lett a drog elleni küzdelem átszerveződésében. A probléma feltárásán túl igazoltuk, hogy a láthatóság a fogyasztás elleni harc eszköze lehet. Ez egyrészt jelenti a fogyasztás tényének láthatóvá válását, de a név nélküli szűrés eredményei arra utalnak, hogy a drogellenes kampány folytatását jelképező személyek megjelenése az érintett állomány esetében közvetlen visszatartó hatással bír.

A csoport a folyamatok elindítása után is jelen van és elemző, szakmai kompetencia központként működik.

Javaslatot dolgoztunk ugyanakkor ki a hatásosság és a hatékonyság növelésére, vagyis a minőségbiztosítás rendszerének bevezetésére. Ugyanez a rendszer alkalmas lenne a döntések objektív előkészítésének, a folyamatok koordináltságának, kontrolláltságának a javítására, vagyis a vezetői informatikai rendszer működésének kialakítására.

Katonai toxikológia, vegyi harcanyagok hatásmechanizmusa, antidótumok

Vegyi fenyegetettség

A vegyi (harc)anyagok fejlesztésének, gyártásának, tárolásának, fegyverré való átalakításának megelőzése a civilizált világ egyik legfontosabb érdeke. A szakirodalom szerint jelenleg közel húsz országban dolgoznak vegyi fegyver kifejlesztésén, és bár 1997 óta érvényben van a vegyi fegyverek ellenőrzésére és megsemmisítésére vonatkozó egyezmény, azt számos ország nem ratifikálta és néhány aláíró országban a megsemmisítés is meglehetősen vontatottan halad.

A vegyi harcanyagok felhasználásának veszélyét növeli a kriminális, vallási, vagy politikai terrorizmus veszélye. Bár ezek a szervezetek, tömegpusztító célokra alkalmas minőségben és mennyiségben a vegyületeket nagy valószínűséggel nem tudják előállítani állami segítség nélkül, azonban gyengébb minőségben és kisebb lokális támadásokra alkalmas mennyiségben reális a veszély. Az elmúlt évtizedekben számos eset bizonyítja ennek az igazságát.

Tovább növeli a veszélyt, hogy a modern ipar és mezőgazdaság számos olyan vegyületet használ, amely alkalmas nagy tömegek elleni támadásra is. Az iparban elterjedten használt klór gázt, vagy a peszticideket, gyógyszerek és festékek gyártásánál használt foszgent, az I. világháborúban vegyi harcanyagként alkalmazták. Az iparban elterjedten használt cianidok ugyancsak alkalmazhatóak vegyi fegyverként is.

Jelentős számú, potenciálisan veszélyes vegyi anyagot, köztük rovarirtószereket, ipari vegyi anyagokat, toxinokat viszonylag egyszerű beszerezni és vagy előállítani. Mindezek a tényezők jelentősen érintik a modern társadalmak biztonságát (44, 45, 46, 47, 48).

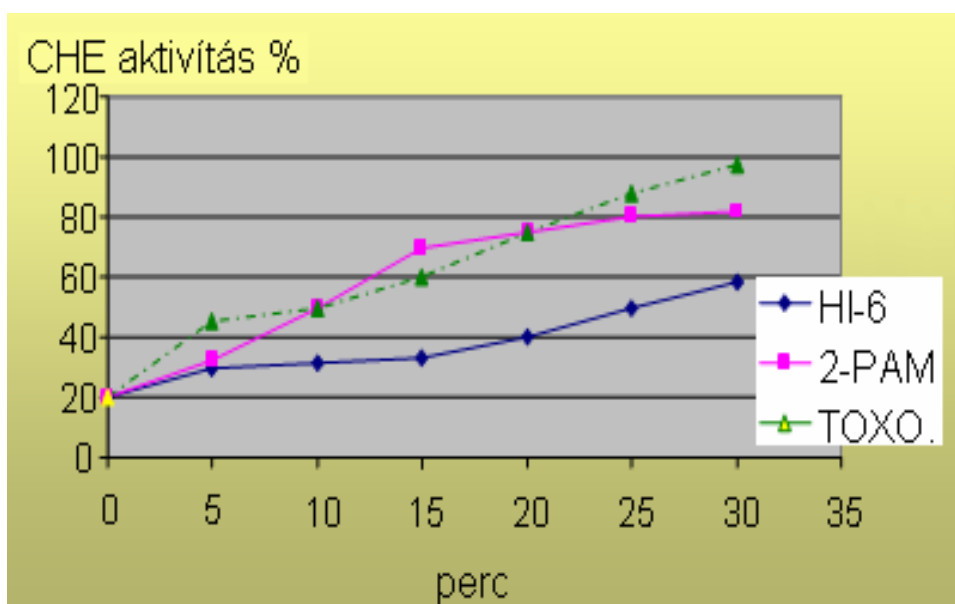
A vegyi- és környezetbiztonság, a valamint a nemzetbiztonság igényli a veszélyes vegyi anyagok kimutatásának képességét. A vegyi fegyverek kimutatására számos szűrő jellegű eljárás ismert, ugyanakkor a vegyületek, prekursorok, metabolitok megerősítő beazonosítására, biológiai mintából történő kimutatására rendkívül korlátozottak a lehetőségek. A biztonsági deficit csökkentése érdekében számos programot hajtottunk végre.

Gyógyszeres védelem

A vegyi fegyverek elleni gyógyszeres védelem és a vegyi harcanyagok hatásmechanizmusának, a harcanyagok kimutatásának a védelmi jellegű kutatásokon belül kiemelt jelentősége van.

A MH Katonaorvosi Kutató Központjában, együttműködésben a hazai gyógyszergyárak kutató-fejlesztő csoportjaival az 1960-as évektől igen jelentős fejlesztések kerültek végrehajtásra az antidotumok területén. A kutatások elsősorban az organofoszfát típusú mérgek elleni gyógyszeres védekezés lehetőségeit célozták.

A 21. ábra e kutatások egyik eredményét, néhány kolinészteráz reaktivátor hatását mutatja be az idő függvényében.



21. ábra Vx-szel bénított kolinészteráz (CHE) aktivitásának változása a különböző reaktivátorok adása után a kontroll érték %-ában.

(HI-6; (1-(2-hydroxyiminomethyl pyridinium)-3-(4-carbamoylpyridinium)-2-oxapropane dichloride), 2-PAM; 2-hydroxyiminomethyl-1-methylpyridinium iodide, Toxogonin®; 1,3-bis-(4-hydroxyiminomethylpyridinium) 2-oxapropanedichloride)

A mosott vörösvértesteket 1:40 arányú desztillált víz hozzáadásával lizáltuk. Az enzimet VX (O-ethyl-S-2-di-isopropylaminoethyl methylphosphonothioate) 10^{-6} M-os koncentrációjával in vitro, 30 percig inkubáltuk, amely 98 %-os gátlást eredményezett. Az oxim vegyületeket 1 mmol/l koncentrációban a rendszerhez adva az aktivitást 5 percenként meghatároztuk és a reaktivációt a Vx-szel nem kezelt enzim aktivitásának %-ában adtuk meg. Az acetylcholinesterase, AChE, (EC 3.1.1.7) aktivitást Ellman (1961) szerint határoztuk meg. Szubsztrátként 1 mM acetylthiocholint, detektáló reagensként 0.5

mM dithiobisnitrobenzoe savat használtunk, 0.1 M kálium foszfát pufferben (pH 7.0, 25°C, 1 cm küvetta) és az aktivitást 412 nm-en leolvassa a hidrolizált butyrylthiocholine egységnyi mennyiségében fejezzük ki (mikromol/perc/ml). határoztuk meg. (λ_{ext} : 13,600 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$).

Az 1970-es 1980-as évek kutatási eredményeként megszületett az Atropin-PAM-benzodiazepam kombináció (49), amely a mai napig is a fegyveres testületek organofoszfát típusú vegyi harcanyag elleni gyógyszeres védelmének alapja. A készítmény azonban Magyarországon nem lépett túl a kísérleti önampullás kiszereelési fázison, mivel a Magyar Honvédség, mint első számú megrendelő érdeklődése a terület iránt átmenetileg erősen csökkent.

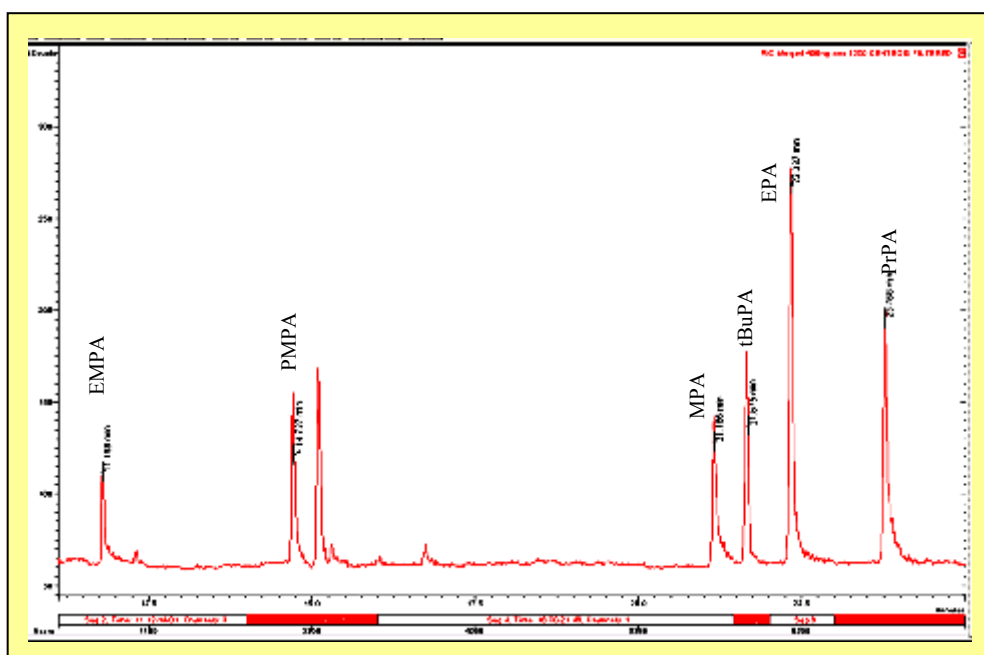
Vegyi harcanyagok, prekursorok és bomlástermékek analitikája

A jelenlegi fejlesztések fő irányát a vegyi harcanyagok, prekurzorai és metabolitjaik kimutatása képezi. A Magyar Köztársaság 1993-ban csatlakozott a Vegyifegyver Tilalmi Egyezményhez, melyet 1995-ben ratifikált.

A Vegyi Fegyvertilalmi Egyezmény betartása és az ország diagnosztikus biztonsága szempontjából is kiemelkedő jelentőségű a vegyi harcanyagok kimutatásának képessége, melynek megteremtésére az elmúlt években, a világban bekövetkezett katonai, és terrorcselekmények késztették a szolgálatot.

A kutatás bázisán kialakított képességét a Magyar Honvédség sikeresen igazolja az OPCW (Organization For The Prohibition Of Chemical Weapons) körkontrol vizsgálatokon (az országban egyedülként). A 22. ábrán egy ilyen vizsgálat eredménye látható.

Az elmúlt években jelentős erőfeszítéseket tettünk az idegbénító organofoszfát típusú harcanyagok köztes és stabil dekompozíciós termékeinek kimutatására. A Soman (GD) pinacolyl methylphosphonatra, a Sarin (GB) isopropyl methylphosphonatra, a Vx ethyl methylphosphonatra, hidrolizál, majd mindezen vegyületek közös hidrolitikus végterméke a metilfoszfonsav.



23. ábra Alkilfoszfonsavak meghatározása GC MS-MS módszerrel (EMPA;o-etil-metil foszfonsav, PMPA; o-pinacoil-metil foszfonsav, MPA;metil-foszfonsav, terc-butil-foszfonsav, EPA;etil-foszfonsav, PrPA;propil-foszfonsav)

Mustárszármazékok penetrációjának vizsgálata

Az elmúlt években a vegyi harcanyagok közül a mustár típusú vegyületek jelentősége fokozódott, mivel a Magyar Honvédség állományának alkalmazási területei között a mustár típusú vegyi harcanyagokat birtokló országok is szerepelnek.

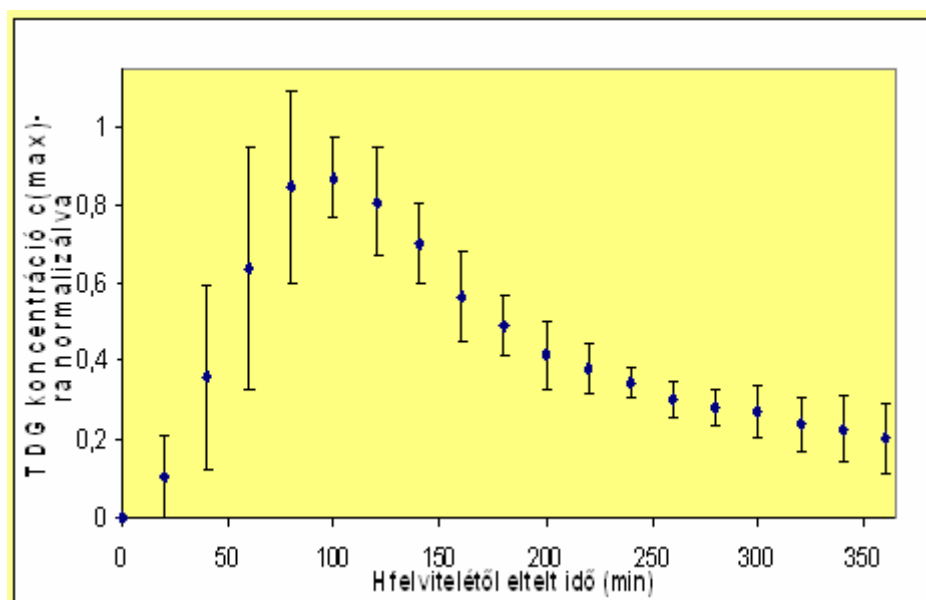
A mustár típusú mérgek között 9 kénmustár- és 3 nitrogénmustár-származékot különböztet meg a Vegyi Fegyver Egyezmény Függeléke (Annex on Chemicals) (5. táblázat).

A mustár típusú vegyületek a hagyományos toxikológiai felosztás szerint a hólyaghúzó (vezikáns) harcanyagok közé kerültek besorolásra. Ez a besorolás nem túl informatív, mivel a vezikáció kizárólag a bőr expozíciója esetén következik be. Az elváltozások széles skáláját létrehozó mustár típusú harcanyagok ezzel szemben általános sejtmérgek (50). Gyakran radiomimetikumoknak is nevezik őket, mivel nagyobb dózis bejutása esetén az akut sugárbetegség során észlelhető szisztémás tünetek lépnek fel. A bőr expozícióját vegyi égésnek is szokták nevezni (51), mivel a bekövetkező lokális elváltozások az égési sérülésre emlékeztetnek.

5. táblázat A Vegyi Fegyver Egyezmény Függelékében szereplő mustár típusú vegyületek

kémiai név	CAS-szám	lista kódja
2-klóretil-klórmetil-szulfid	2625-76-5	1.A.04
mustárgáz: 2,2'-diklór-dietil-szulfid	505-60-2	1.A.04
bisz-(2-klóretiltio)-metán	63869-13-6	1.A.04
szeszkvimustár: 1,2-bisz-(2-klóretiltio)-	3563-36-8	1.A.04
1,3-bisz-(2-klóretiltio)-n-propán	63905-10-2	1.A.04
1,4-bisz-(2-klóretiltio)-n-bután	142868-93-7	1.A.04
1,5-bisz-(2-klóretiltio)-n-pentán	142868-94-8	1.A.04
bisz-(2-klóretiltiometil)-éter	63918-90-1	1.A.04
O-mustár: bisz-(2-klóretiltioetil)-éter	63918-89-8	1.A.04
HN1: bisz-(2-klóretil)-etilamin	538-07-8	1.A.06
HN2: bisz-(2-klóretil)-metilamin	51-75-2	1.A.06
HN3: trisz-(2-klóretil)-amin	555-77-1	1.A.06

Modellt dolgoztunk ki a mustár típusú vegyületek bőrön keresztül történő penetrációjának jellemzésére. Bőr alá beültetett mikrodializáló membrán segítségével folyamatosan kidializálva és egy általunk kifejlesztett (mikro)analitikai módszerrel mérni tudjuk a mustár egyik bomlástermékének, a tiodiglikolnak szöveti koncentrációját. Egy tipikus, a kinetikát jellemző görbe látható a 24. ábrán, a kénmustár (2,2'-diklór-dietil-szulfid) felhelyezése után.



24. ábra A tiodiglikol (TDG) koncentráció változása a szubkután régióban a mustár típusú vegyi harcanyag (H) felvitelét követően

A módszer alkalmas a bőrvédőszerek és a dekontamináló szerek hatásának jellemzésére. Az ábrából jól megítélhető, hogy a mustár penetrációja igen gyorsan végbemegy, de a mentesítésnek még közel egy órával a kontamináció után is lehet jelentősége.

Összefoglalás

A katonai toxikológiai kutatás-fejlesztés keretében teszteltük és a bevezetés előtti fázisig kísértük a magyar gyártású, az idegmérgek kezelésére alkalmas antidótumot, raktivátort és tartalmazó szereket. A beszerzési szándék hiánya, majd az ipari bázis megszűnése miatt azonban ezekből nem lett rendszeresített termék.

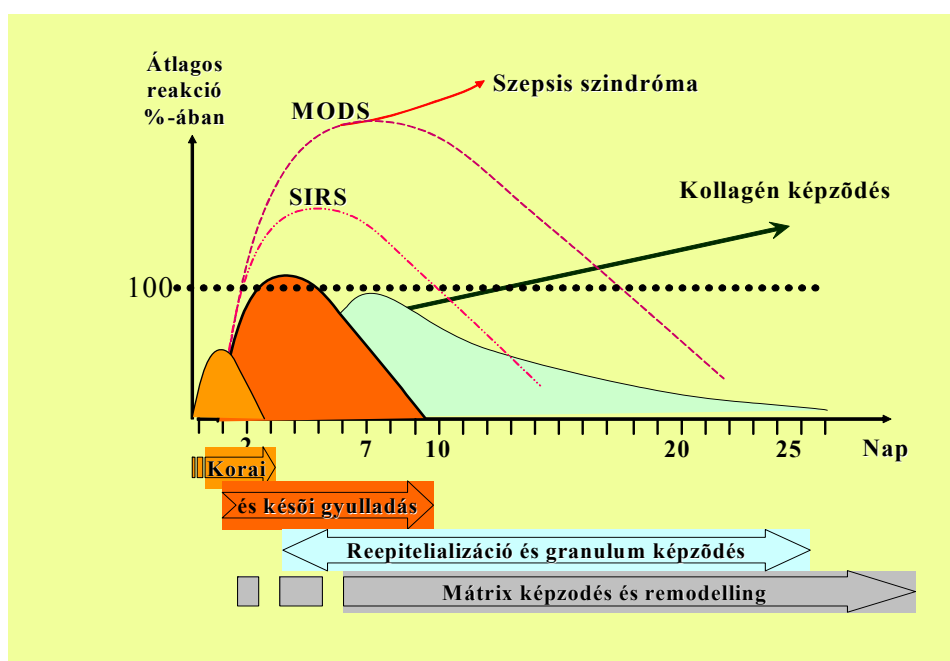
Az utóbbi öt évben jelentős eredményt értünk el a vegyi fegyvereknek, azok prekurzoraiknak és lebomlási termékeiknek az analitikája terén. A képességünket évente két alkalommal nemzetközi körkontroll kísérletek során igazoljuk.

Transzkután felszívódás vizsgálatára kidolgozott mikrodialízis modell ugyancsak jelentős fejlesztésnek tekinthető, melyen jellemeztük a mustárszármazékok penetrációját. A rendszer alkalmas új típusú védőszerek tesztelésére.

Szöveti sérülés, sebgyógyulás vizsgálata

A fehérvérsejtek, a gyulladás és a szöveti sérülés

A trauma illetve bármely eredetű szöveti sérülés, az érintett sejtek és szöveti elemek és az aspecifikus immunrendszer aktivációját indítja be szinte a sérüléssel egy időben (25. ábra). A szövet károsodása során aktiválódnak az elsődleges szöveti humorális rendszerek (a plazma kontaktaktivációs rendszere, a véralvadási rendszer, komplement rendszer és a fibrinolitikus rendszer).



25. ábra A szöveti sérülést követő jellemző folyamatok az idő függvényében (MODS; többszervi elégtelenség, SIRS; szisztémás gyulladásos reakció) (Clark, 1996 alapján)

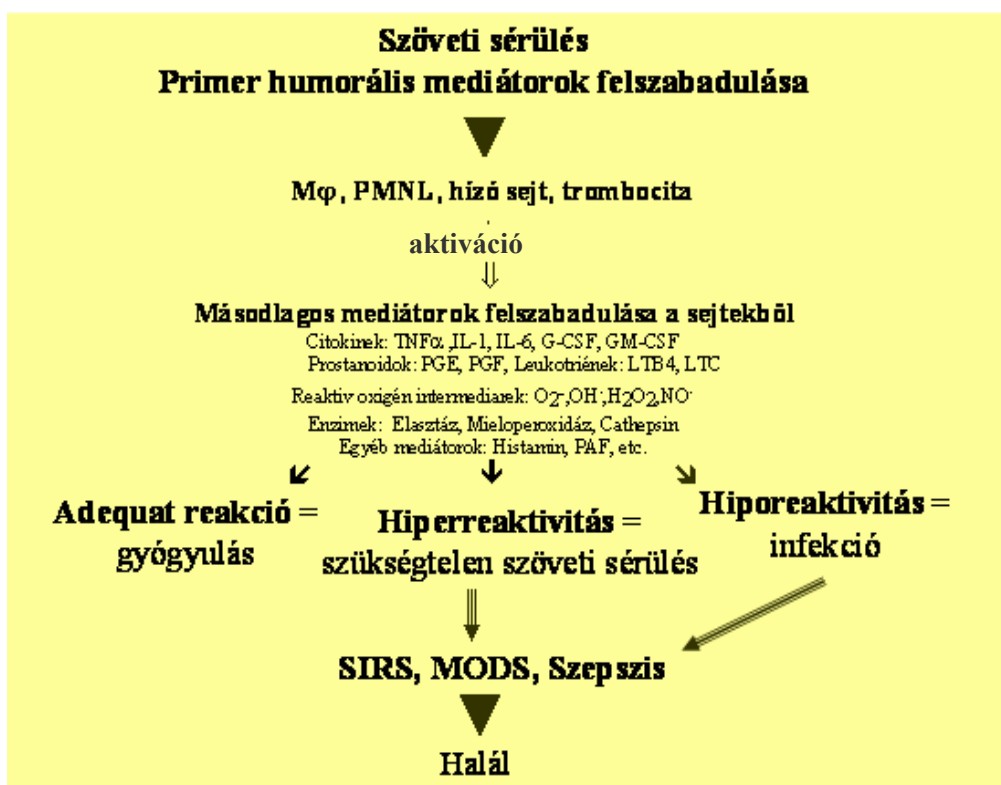
Ezek, és a sérülés kapcsán a szövetek sejtjes elemeiből kiszabaduló mediátorok aktiválják azután a szöveti hízó sejteket, makrofágokat és a granulocitákat, valamint az érsérülés kapcsán oda kerülő trombocitákat. Az aspecifikus immunitás sejtjes elemeinek aktivációja kapcsán további mediátorok szabadulnak fel, melyeknek hatására további sejtjes elemek vándorolnak a sérült területre, és idővel a sérült szövetet egy sejtjes és nem sejtjes elemekből álló ún. lobbát veszi körül. Az elsődleges gyulladásos folyamatot tehát egy másodlagos, amplifikált gyulladásos fázis követi (52).

A szöveti sérüléssel egy időben beindulnak azok a folyamatok, amelyek a szöveti

sérülés eliminálásához, a gyógyuláshoz vezetnek. Az előzőekben leírt folyamat révén megkezdődik a kötőszöveti matrix újonképződése, a sérült szövetek mikrobáktól és szöveti törmeléktől való mentesítése, a szövetek újraépítésére alkalmas sejtek aktivációja.

Kontrollált gyulladásos folyamat esetén, vagyis ha a szervezeti reakció megfelelő mértékű, akkor a lokális sérülés lokális marad, a szöveti törmelék az aspecifikus immunrendszer sejtjes elemei eliminálják, és megindul a sérült szövetek gyógyulása (26. ábra). A gyógyulás során jelentkező komplikációk elemzése során azonban felmerült a kérdés, miszerint a természetes gyógyulási folyamat során nem keletkezik-e elkerülhető szöveti sérülés, felesleges sejtpusztulás, esetleg indokolatlan szöveti proliferáció.

A szövetekből a szisztémás keringésbe kerülő mediátorok a szervezet egészének reakcióját is kiváltja, involválva ebbe a központi idegrendszert, a belső elválasztású mirigyeket, a májat és az immunrendszert is (53, 54).



26. ábra A szöveti sérülés által kiváltott elsődleges és másodlagos gyulladás mechanizmusa

Ha azonban a sérült szövet *lokalizálódása nem sikerül* vagy a lokális szöveti destrukcióra adott válasz a *szükségesnél nagyobbra sikerül*, vagy a sikeresen lokalizált többszörös sérülésből *normálisan is kiszabaduló mediátorok szinergista hatása* eléri a

kritikus értéket, akkor a szisztémás keringésbe kerülő mediátorok a szervezet egészének túlzott gyulladásos reakcióját váltják ki, melyet szisztémás gyulladásos reakciónak, (angolul **Systemic Inflammatory Response Syndrome**) SIRS-nek nevezünk (55).

Súlyos esetben a folyamat további- sokszor távoli –szövetek, szervek károsodását okozhatja, melyet több szervi elégtelenségnek (angol nevén **Multiple Organ Dysfunction Syndrome**), nevezünk (56).

A reaktivitás primer vagy szekunder gyengesége, az infekció-kontroll zavarához, majd sepszishez vezethet (57).

Reperfúziós szívizom károsodás modell

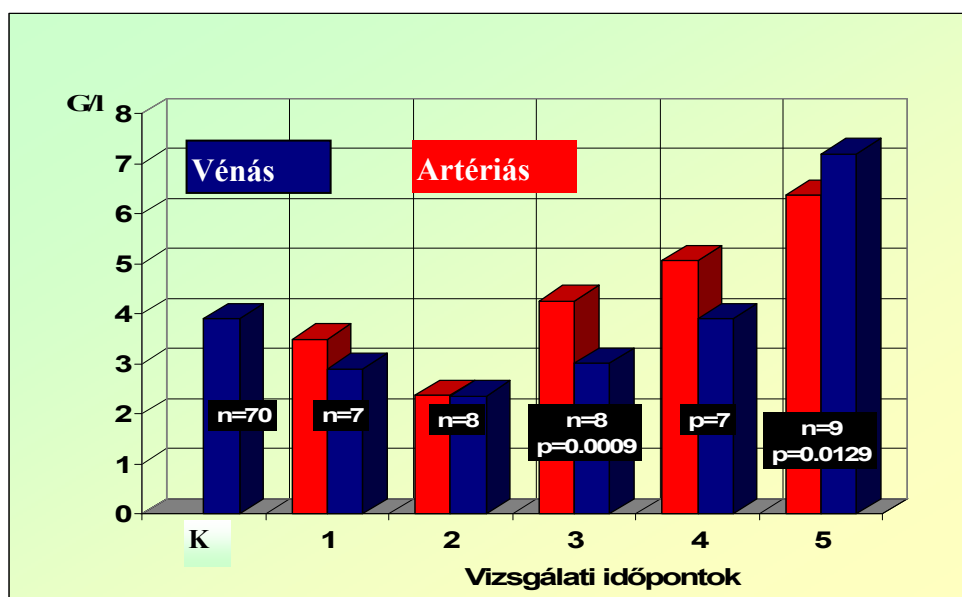
A szívműtétek, a koszorúér elzáródását követő gyógyszeres vagy eszközös rekanalizálás gyakran a szívizom károsodásához vezet. Az ischaemia fontos szerepet játszik az elsődleges szöveti sérülés kialakulásában. Az oxidatív foszforiláció elmaradása mélyreható változásokat okoz a mitochondriumban és a sejt anyagcseréjében (58). Ischaemia hatására aktiválódik a sejt redox állapotára érzékeny nukleáris faktor kappa-B (NF- κ B), amely számos, a sejt túlélése szempontjából fontos gén aktiválódását szabályozza (59, 60). Ezek közül kiemelhető a nitrogénoxide szintáz (iNOS), a ciklooxygenáz II (COX-2), a mangán-konjugálta szuperoxid dizmutáz (MnSOD), az apoptózis gátló Bcl2, valamint a citokinek közül a tumor nekrosis faktor alfa (TNF α), az interleukin-1 és 6, az adhézións molekulák közül az ICAM, a VCAM, a szelektinek, a FAS ligand és más transzkripciós faktorok, mint pl. a p53. Ez a mechanizmus állhat a prekondicionálás jelenségének hátterében. (61, 62, 63, 64)

Bár az elsődleges oxigénhiány meghatározó jelentőségű a korai szívizom károsodásban, de nem az egyedüli és közvetlen ok, amely akut ischaemia kapcsán a szívizom károsodásához vezet.

Az ischaemia, majd a reperfúzió számos másodlagos folyamatot indukál, amelyben az endothel sejtek adhezivitásának fokozódása, a komplementrendszer aktiválódása, az aktivált granulociták kitapadása és a következményes mikrocirkulációs zavar, a reperfúzió során felszabaduló aktív oxigén intermedierek, neutrofil granulocitákból felszabaduló vazokonstrictor anyagok, szöveti destrukcióhoz vezető enzimek, vagyis a gyulladásos cascade is szerepet játszik (65, 66,).

A fehérvérsejtek és az immunrendszer sokféleképp játszanak szerepet a szöveti sérülés nagyságának és következményeinek kialakulásában. Az elsődleges (6 órán belüli) szívizom károsodást gyakran követi egy másodlagos (24-48 óra múlva jelentkező) szívizom károsodás, melynek kialakulásában a gyulladásos folyamatoknak van kiemelkedő jelentősége (67, 68).

Coronaria bypass műtét során vizsgáltuk az artériás és a vénás vér sejtösszetételét. A mesterséges keringetésre való áttérés után (27. ábra 2. időpont) a vénás és artériás vérben csökkent a granulociták száma. Ennek az ismert jelenségnek az oka a mesterséges felszínen aktiválódó granulociták kitapadása illetve aggregálódása, melyet a keringésbe helyezett szűrővel folyamatosan eltávolítunk. A 3. időpontban, azaz a szív újraindítása illetve a 4. időpontban, a bypass működésbe helyezése, vagyis a reperfúzió során az aorta és a sinus coronarius vére közötti abszolút granulocitaszám különbségét szignifikánsnak találtuk (27. ábra, 3. és 4. időpont). A jelenség hátterében a sejtek sequestrációja állhat. A jelenség relatíve nem tartott sokáig, mert a mellkas zárása előtt már a jelenség megfordulását tapasztaltuk.

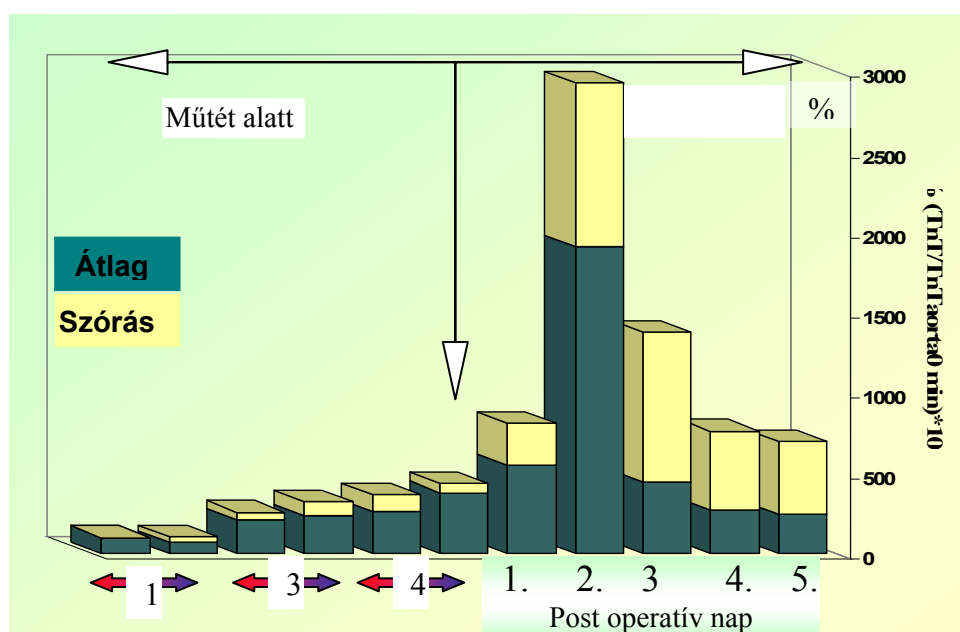


27. ábra A polimorfonukleáris granulociták abszolút számának változása a koszorúér műtét különböző fázisaiban (K: egészséges kontroll, 1: a mellkas megnyitása után, 2: a szív-tüdő gépre helyezés után, 3: a szív újraindítása után, 4: a bypass keringésbe kapcsolása után, 5: mellkas zárása előtt)

A fent részletezett időpontokban és helyekről vett vérben egyidejűleg meghatároztuk a szívizom károsodását jelző troponin T (TnT) mennyiségét (28. ábra).

A 3. és 4. időpontban vett vér TnT tartalma megemelkedett és a vénás oldalon a TnT magasabb volt, mint az artériás oldalon (piros ill. kék nyíl). A TnT mennyisége kb. 5-szörösére növekedett jelezve, hogy a szívizom károsodik a műtét ideje alatt. A TnT igazi nagy emelkedését azonban a postoperatív időszak alatt tapasztaltuk, ahol a szisztémás vérben, mintegy 20x-osára emelkedett értéket találtunk.

Az első, második és harmadik napon, amikor a legkiugróbb értéket látjuk már a műtéthez kapcsolódó szöveti hipoxia nem ad magyarázatot a jelenségre.

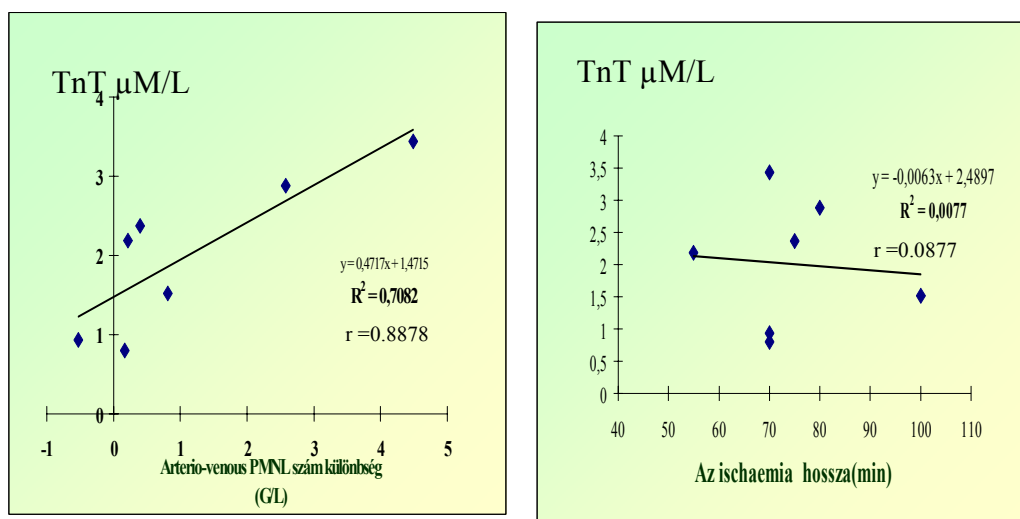


28. ábra A Troponin T (TnT) koncentrációjának változása a 0. időpontban, a vénás vér értékére normalizálva (1-3-4 jelölés a 27. ábrának megfelelő időpontokat jelenti, a piros nyíl az artériás, a kék nyíl a vénás vér jelzése, A 3. és 4. időpontban a kék nyíl a sinus coronariusból vett vért jelöli, míg a post operatív időpontokban csak perifériás vénás vért vizsgáltunk.

A TnT kinetikához hasonló módon változott a keringő vérben a granulocita elasztáz enzim koncentrációja, illetve az intraoperatív időszakot leszámítva, a fehérvér oxidatív sérülése is hasonló kinetikát mutatott (ábrát nem mutatom).

Vizsgáltuk a szívizom károsodását jelző TnT koncentrációja és egyrészt az ischaemia időtartama, másrészt a szívben kitapadt granulociták mennyisége közötti korrelációt. Meglepő módon az ischaemi időtartama nem korrelált szignifikánsan a TnT

koncentrációjával, míg a kitapadt granulociták mennyiségével szignifikáns kapcsolat volt kimutatható (29. ábra), ami a fehérvérsejtek másodlagos szöveti sérülésben játszott szerepét támasztja alá.



29. ábra Az első napon mért TnT koncentrációjának a 4. időpontban mért arteriális - vénás vér granulocita száma közötti különbséghez, illetve a szöveti ischaemia hosszához viszonyított korrelációja

Ischaemias szívizomsérülés modell

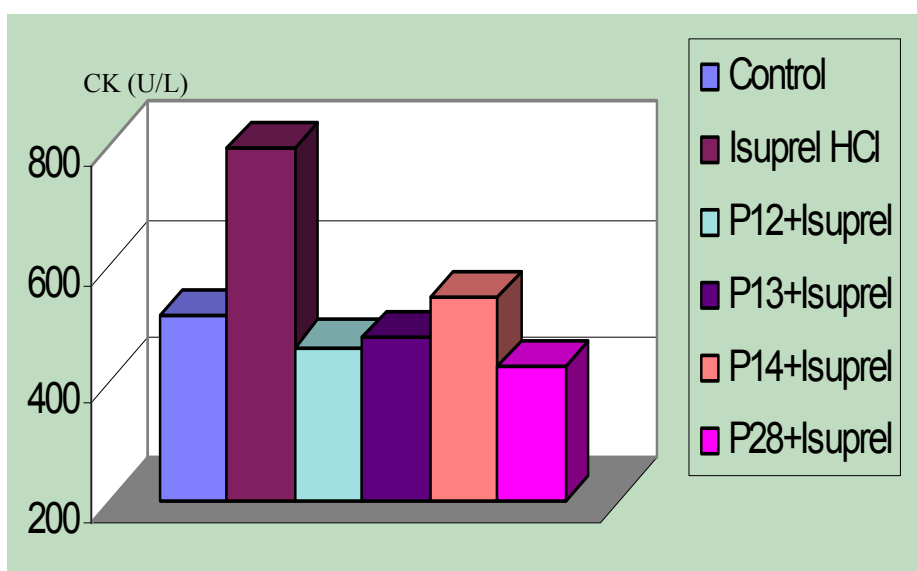
Az oxigénellátás zavara által okozott szívizom károsodás komplex folyamat. A sejtek irreverzibilis károsodásának hátterében a nagyenergiájú foszfát vegyületek sejtszintű depléciója, metabolikus termékek, tejsav, hidrogén ion, zsírsavak felszaporodása, kalcium ionterhelés egyaránt szerepet játszanak.

A szívizomsérülés nagyságát erősen befolyásolja az elhalt terület körüli szöveteket infiltráló fehérvérsejtek aktivitása, a belőlük felszabaduló gyulladásos mediátorok, proteázok, aktív oxigén intermedierek hatása, a környező szöveteket ellátó erek állapota.

Az ischaemias szívizom károsodás vizsgálatára számos kísérletes modellt ismerünk. A patkány modell elsősorban a fiatal korban bekövetkezett szívinfarktus modellezésére alkalmas. Ezen belül a koszorúér lekötése a hirtelen érelzáródás, míg az isoprenalin által kiváltott tachicardia és az általa okozott szöveti sérülés a szívizom ischaemias károsodásával analóg kísérletes modell.

Vizsgálatainkat 250 ± 30 grammos Wistar (Lati, Gödöllő) patkányokon végeztük, csoportonként 12 állattal. Az állatokat két alkalommal (24 és 1 órával) előkezeltük 4-9 aminosavat, ezen belül arginint tartalmazó immunmoduláns hatású polipeptidek szubkután adott 1 mg/kg-os dózisával, majd hat órással később 4-4 mg/kg isoprenalint adtunk. A vérvételre éter narkózisban 24 órával az első isoprenalin injekció után került sor. A vérből creatin kináz (CK), laktát dehidrogenáz (LDH) és Glutamát-oxalát-transzamináz (GOT) aktivitást határoztunk meg. A vizsgált polipeptidek között számos olyat találtunk, amelyek szignifikánsan csökkentették a szívizom károsodását, az intracelluláris enzimek felszabadulását.

A 30. ábrán csak a leghatékonyabb polipeptidekkel kapott eredmények és a negatív és pozitív kontroll került bemutatásra. Látható, hogy az isoprenalin hatására jelentősen, csaknem 100 %-ban megemelkedik a kreatin kináz mennyisége a keringő vérben. A P12, P13, P28 és P14 jelű immunmoduláns polipeptiddel történő előkezelés után azonban a tachicardizálódás hatására jelentkező szívizomsérülés elmaradt.



30. ábra Immunmoduláns hatású polipeptidek hatása a szívfrekvencia növeléssel kiváltott szívizom károsodásra

Bár az arginin hatását a protekció mechanizmusából nem zárhatjuk ki (69), mégis feltételezhető egy komplexebb hatás, hiszen számos P kódjelű vegyület, amely arginint tartalmazott, nem védett a szívizom károsodástól. A koszorúér bypass műtét eredményeit is figyelembe véve, igazolva látjuk a feltételezést, hogy az immunrendszer egyes elemei játszhatnak szerepet a szöveti sérülés kialakulásában.

A bél anasztomózis modell

A vastagbél anasztomózis elégtelensége a colorectalis sebészet legsúlyosabb szövődménye, amely jelentősen növeli a mortalitási rátát (70, 71, 72). Bár több faktort is ismerünk (obstrukció, ischaemia, infekció, stb.), melyek e szövődményt okozhatják, maga a gyógyulási folyamat minden részletében még nem ismert (73, 74, 75).

A vastagbél anasztomózisok gyógyulása biokémiai szinten a korai kollagén lebontással jellemezhető, melyet a kollagén újraképződés fázisa követ. A kollagén koncentráció csökkenésével egy időben az anasztomózis szakító szilárdsága is lecsökken, és csak kb. 7 nap elteltével éri el a normál szintet. A szubmukozális kollagenáz aktivitás kísérletes fokozása például peritoneális infekció útján, növeli az anasztomózis elégtelenség előfordulási gyakoriságát (76, 77, 78, 79)

A vérnyomás csökkenése, például a keringő vértérfogat csökkenése miatt, növeli az anasztomózis inszufficiencia veszélyét, jelezve a lokális mikrocirkuláció szerepét az anasztomózis gyógyulásában. Az anasztomózis környezetében a kialakult keringési zavar és gyulladásos reakció következtében egy másik szövődmény, peritoneális adhézió jöhet létre, mely bár javítja az anasztomózis mechanikai szilárdságát, ugyanakkor fokozza a fertőzések kialakulásának lehetőségét, ill. hosszútávon, mint bélösszenövés okozhat panaszt (80, 81).

Pentoxifyllinum

A pentoxifyllinum az érbetegségeknél a mikrocirkuláció javítására használt gyógyszer. A pentoxifyllinum hatása összetett. Egyrészt fokozza a vörösvérsejtek deformabilitását, csökkenti a fibrinogénszintet, a vérlemezkék aggregációját és a vér viszkozitását, másrészt a fehérvérsejtekre hatva modulálja a direkt kemotaxist, csökkenti a

fehérvérsejtek aktív oxigéngyök termelését és a neutrofil granulociták degranulációját, gátolja a citokin indukálta granulocita aktivációt, valamint a makrofágok tumor nekrosis faktor produkcióját (82, 83, 84).

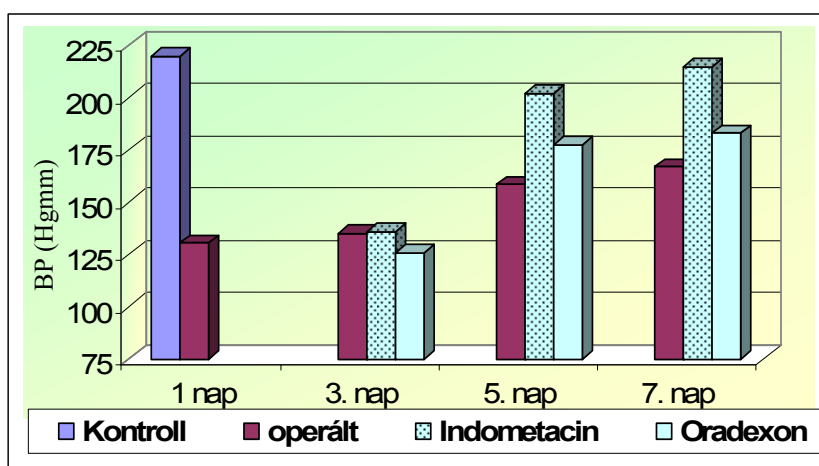
Kísérleteinket 200–250g súlyú pentobarbitállal altatott (Pentobarbital 50mg/100g ip.) hím Wistar patkányokon végeztük. A bal colon felet izoláltuk, és a peritoneális áthajlás felett 2,5cm-vel a mezenterialis árkád érintetlenül hagyásával a sigma belet haránt irányban, teljes keresztmetszetében átvágtuk, majd vég a véghez nyálkahártya nélküli anasztomózist készítettünk csomós öltések behelyezésével (6/0-s Prolen atraumatikus fonal, anasztomózisonként 10 öltés). A műtétet megelőzően 24, ill. 12 órával a kezelt állatok 2mg/100g pentoxifyllinumot kaptak ip., melyet a műtétet követően 12 óránként összesen 4 alkalommal megismételtük. Az anasztomózis szakítási nyomását (Anastomosis Bursting Pressure /ABP/) a pentobarbitállal túlaltatott állatokban a műtétet követő 1., 2. és 5. napon mértük.

Pentoxifyllinum kezelés mellett az anasztomózis bursting pressure (ABP) értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportnál (ábrán nem mutatom). Igazoltuk, hogy a kezelt csoportban az anasztomózis mikrocirkulációja is jobb, mint a kontroll csoportban. Kísérleteinkben a kezelés hatására csökkent a peritoneum gyulladásos reakciója és az anasztomózis körüli tályogképződés is.

Eredményeink szerint a pentoxifyllinum csökkenti a lipidperoxidációt és növeli a szövet antioxidáns tartalmát. Ezt a hatást és a pentoxifyllinum colon anasztomózisok gyógyulására való alkalmazását szabadalomként fogadták el.

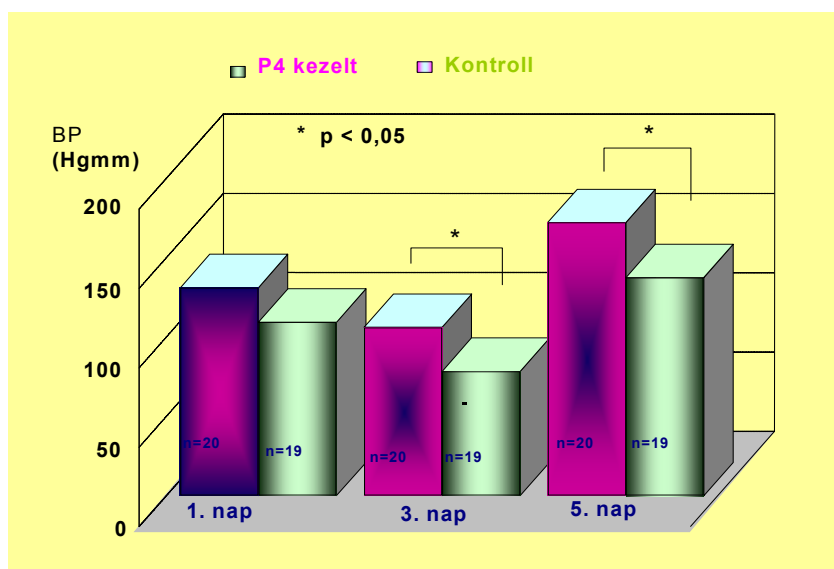
Gyulladás csökkentők és immunmodulánsok

A fentiekben leírt bél anasztomózis modellen vizsgáltuk a gyulladásnak a szöveti sérülésben játszott szerepét. Igazoltuk, hogy a 24 órával a műtét előtt, és 6 órával a műtét után adott 1 mg/kg dexametazon (szteroid típusú gyulladáscsökkentő), és az ugyancsak 1mg/kg dózisban adott indometacin (nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő) javítja a bél anasztomózis szakítószilárdságát az 5. és a 7. napon. Az eredmények igazolják, hogy még a sebészi tisztasággal végrehajtott műtét során kialakuló gyulladás másodlagos, a gyógyulást negatív irányba befolyásoló szöveti károsodást okozhat (31. ábra).



31. ábra A szteroid és nem szteroid típusú gyulladáscsökkentők hatása a bél anasztomózis szakító szilárságára (BP)

Hasonló eredményre jutottunk az immunmoduláns hatású polipeptidek alkalmazásával is (32. ábra). A P4 kódjelű, arginin tartalmú tetrapeptid a 3. és 5. napon előkezelésben szignifikánsan javította a bél anasztomózis szakítószilárdságát. A szíven hatékonyan bizonyult anyagok közül azonban némely anyag hatástalan maradt, illetve a szíven hatástalan anyagok közül néhány jelentős védőhatást mutatott. Az eltérést okát jelenleg nem ismerjük.

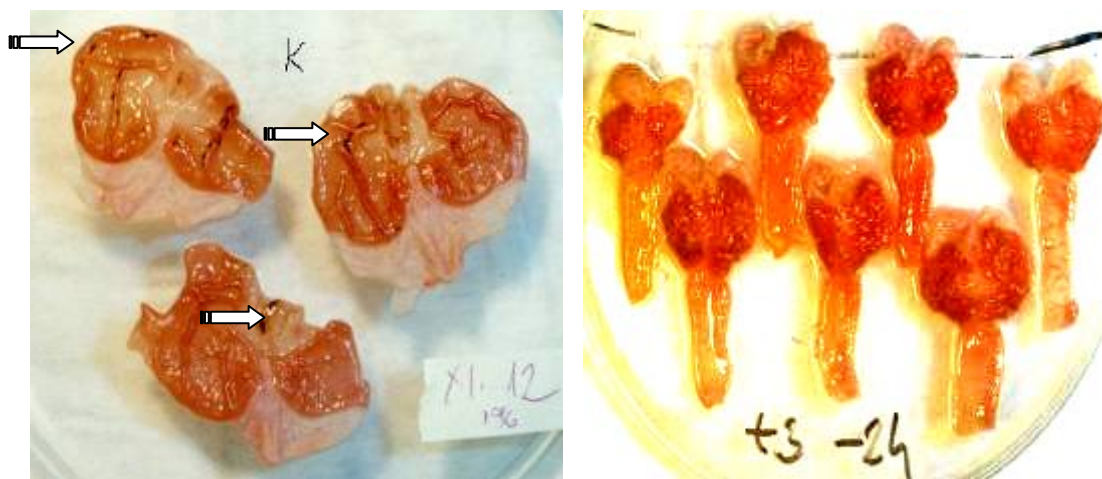


32. ábra Az immunomoduláns hatású, arginin tartalmú P4 polipeptid hatása a bél anasztomózis szakítószilárdságára (BP)

Aszpirin indukálta gyomorfekély modell

Az aszpirin a sztrók és a szívinfarktus megelőzésének hatékony eszköze, de széles körben használatos láz-, fájdalom- és gyulladáscsökkentő szerként is. Ugyanakkor az aszpirin gátolja a ciklooxygenáz-1 izoenzimet és ezáltal a gyomor mukózát védő prosztaglandin szintézisét, károsítja a mukóza sejtek membránját, és szedése gyomorfekélyhez vezethet (85, 86, 87). A gyomorfekélyek 10-25 %-a aszpirin indukálta fekély.

Az aszpirin hatására jellemző a nyálkahártya eróziója és a foltokban jelentkező mély fekély, melyet alvadék borít (2. sz. kép, bal oldal).



2. sz. kép Aszpirin indukálta fekély (bal oldali képen sötétvörös, feketés pontszerű, vonalszerű bevérzések) és a T3 kódjelű polipeptid alapú immunmoduláns (24 órás előkezelés) protektív hatására mind a gyomor mind a patkóbél szakasza mentes a bevérzésektől

Az aszpirin indukálta gyomorfekély megelőzésében a prosztaglandin pótlása, az NO termelődést segítő vegyületek, lipid oldékony antioxidánsok, vagy a mukóza regenerációját, proliferációját szabályozó citokinek adása játszhatnak kiemelkedő szerepet.

Az immunomoduláns hatású polipeptidek szöveti sérülést enyhítő, regenerációt elősegítő hatását megvizsgáltuk az aszpirin indukálta gyomorfekély modellen. A hatékony arginin tartalmú T3 kódjelű polipeptiddel kapott, jellemző eredményeket a 2. számú jobb oldali képen láthatjuk. A nyálkahártya vérbő, de fekélynak megfigyelhető eltérés nem látható.

Összefoglalás

Az elsődleges, szöveti sérülést okozó behatás egy dinamikus folyamatot indít el, melyben a sérült sejtekből és szövetekből származó mediátorok hatására újabb mechanizmusok kapcsolódnak a már elindult folyamatokhoz, melyeknek eredményeként az esetek jelentős részében a sérülés meggyógyul.

A sérülést követő folyamatok azonban már a fiziológiásnak tekinthető mértékű reakció esetén is további szövetek károsodásához vezethetnek.

Igazoltuk, hogy a fehérvérsejtek szerepet játszanak a reperfúziós szöveti sérülésben és azt, hogy a gyulladás további szöveti sérülésért lehet felelős.

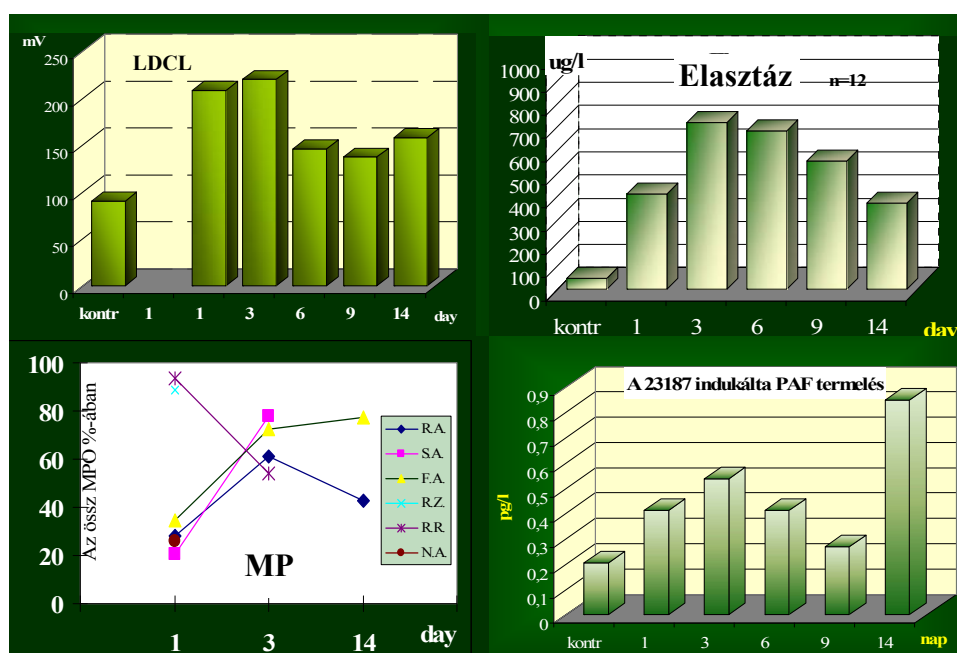
Modellt dolgoztunk ki, amelyen a gyulladásra ható szereket, valamint immun moduláns hatású oligopeptideket teszteltünk, vizsgálva a szöveti sérülés nagyságát és bizonyítottuk, hogy megfelelő kezeléssel számos szöveti sérülés gyógyhajlama javítható vagy a sérülés nagysága csökkenthető.

A szöveti sérülés hatása az immunrendszer sejtselemeire

Granulocita funkció változása szöveti sérülés kapcsán

A neutrofil granulocitáknak kiemelkedően fontos szerepe van a fertőző ágensek elleni védelemben, a szöveti sérülés gyógyulásában. Megkeresik és eliminálják a szövetekbe került baktériumokat, gombákat és a szöveti törmelékét, érzékelik a kapillárisok endotel sejtjeinek változását, kitapadnak a kapillárisokhoz, a kemotaktikus mediátorokat követve emigrálnak a szövetbe, aktiválódnak, fagocitálják majd aktív oxigén intermedierekkel, blokkoló fehérjékkel, bontó enzimekkel elpusztítják a kórokozót (88, 89, 90).

Az aktiválódott granulociták szignifikánsan több mediátort termelnek, mint a kontroll (91, 92, 93, 94).

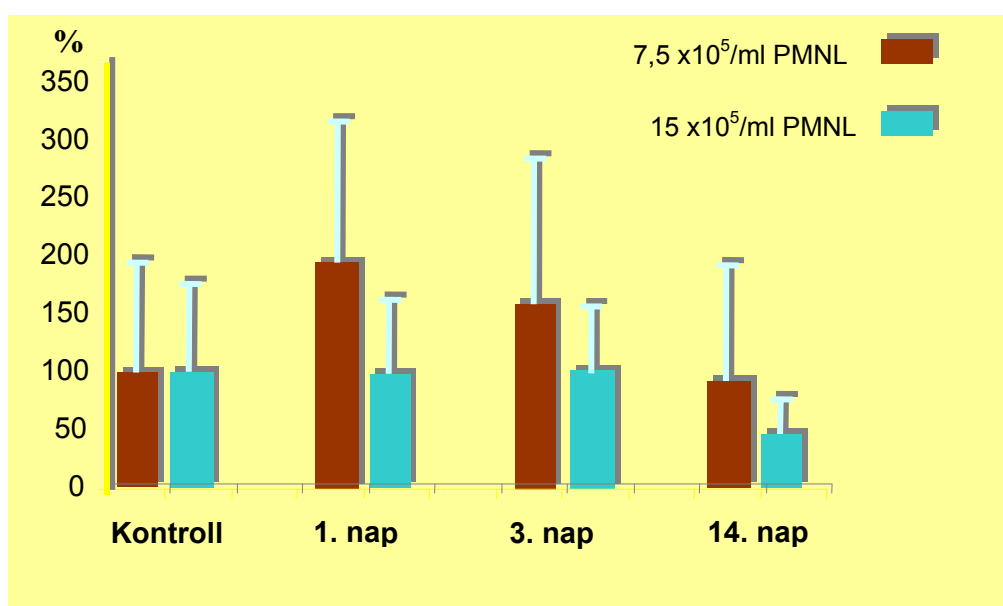


33. ábra. A combnyaktörés hatására fokozódott a keringő vér neutrofil granulocitáinak zimosán indukálta luminol dependens kemiluminescenciával mért aktív oxigéngyök termelése, a mieloperoxidáz (MPO) és az elasztáz felszabadulása, valamint a Ca^{2+} ionofor A23187 indukálta trombocita aktiváló faktor (PAF) termelése

A 33. ábrán néhány a szöveti törmelék és a mikrobák eliminálásában fontos mediátor termelésének és felszabadulásának változását mutatjuk be a combnyak törött betegek esetében az idő függvényében. A sejtek aktivációja a sérülést követő 1–6 napban jelentősen emelkedett, majd fokozatosan csökkent.

Miközben a keringésből a sejtek kilépnek a szöveti térbe, a környező sejtek, szövetalkotók, különféle mediátorok befolyásolják működésüket. A gyulladás során többek között magukból a granulocitákból is számos olyan mediátor szabadul fel, amelyek részben újabb granulocitákat vonzanak, részben védik ezen sejteket a citotoxikus hatású mediátoroktól, vagy amely kontrollálja a sejtek szöveti károsító hatását.

Számos közlemény foglalkozik granulociták túlműködése, okozta súlyos szöveti sérüléssel, de a működés romlása okozta következmények sem elhanyagolhatók, hiszen az alulműködésük súlyos fertőzéshez vezethet.

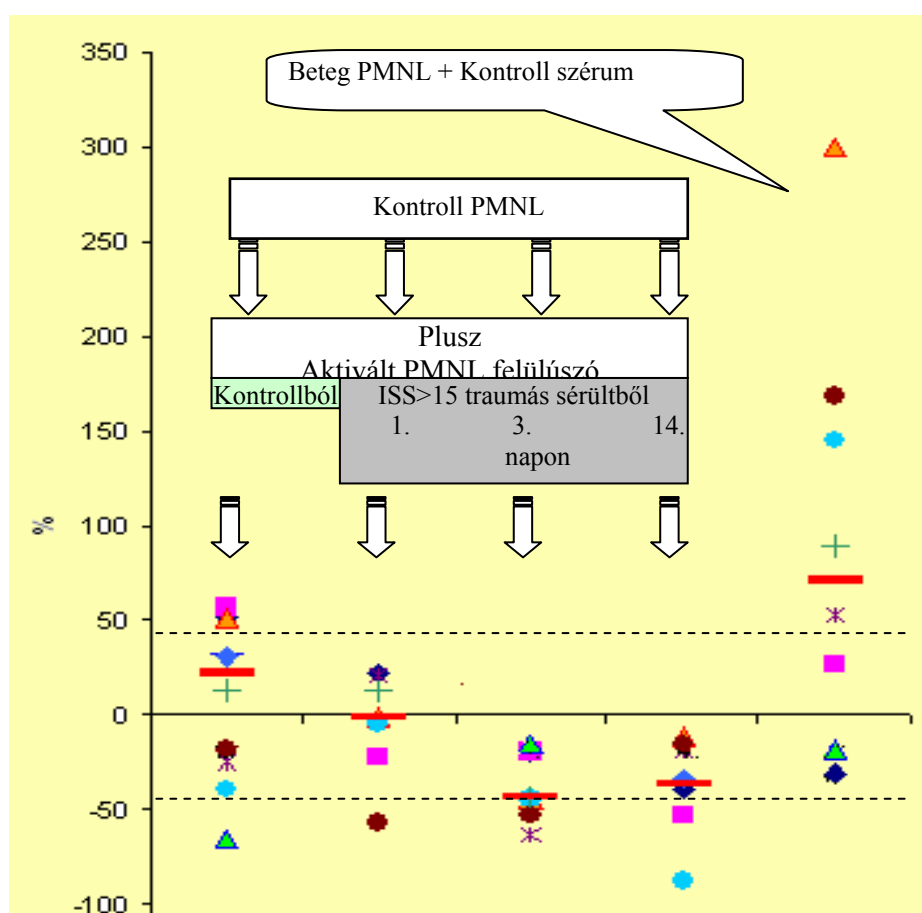


34. ábra A traumás sérülés hatása a PMN leukociták fagocitózisára. (A fagocita index a kontroll %-ában kifejezve)

A 34. ábrán a bal oldali oszlop a szöveti sérülés kapcsán elfogadott hatás látható, azaz a fagocita index a trauma hatására szignifikánsan megemelkedik, és a betegség gyógyulásával csökken. A vizsgálatot azonban elvégeztük kétszeres sejtsűrűség mellett is (jobb oldali oszlopok), hogy modellezzük a gyulladásos szövetben is előforduló magasabb sejtsűrűséget. Látható, hogy a nagyobb sejtsűrűség mellett nem emelkedik meg illetve gátlódik a fagocitózis.

Annak kiderítésére, hogy a jelenség háttérében a sejt-sejt interakció, vagy a sejt és a szolubilis mediátorokat tartalmazó felülúszó kölcsönhatása húzódik-e meg, ún. keresztezett vizsgálatot hajtottunk végre.

Betegből és egészséges kontrollból származó granulocitákat aktiváltunk opszonizált élesztőgombával és a magasabb sejtszám mellett a szokásos módon mértük a fagocita aktivitást és a fagocita indexet. A felülúszót mindenegyes mintából folyékony nitrogénben tároltuk a további felhasználásig. A keresztezett vizsgálat során a beteg sejtjeihez az egészséges donoroktól, a donorok sejtjeihez pedig a betegektől származó felülúszót adtunk, majd vizsgáltuk az opszonizált gomba fagocitózist. A 35. ábrán a második esetben mért értéket az első esetben mért érték %-ában ábrázoltuk.



35. ábra. Egészséges és traumás sérült aktivált granulocitái felülúszóinak hatása az egészséges illetve a beteg személytől származó granulociták gomba fagocitózisára, fagocita indexben kifejezve. A pontok a párhuzamosan elvégzett nem keresztezett vizsgálathoz viszonyított értéket jelölik. (ISS; Injury Severity Score, a sérülés súlyosságát jelző index)

Látható, hogy a donor mintából készült felülúszó a kontroll sejtek aktivitását az esetek egy részében fokozta, más részében enyhén csökkentette, mind serkentés mind gátlás előfordult, az átlag 25 %-os növekedést mutat.

Az egészséges donorból származó granulocita felülúszó a betegekből származó granulocitákon a kontroll sejtekhez hasonló reakciót váltott ki, vagyis szignifikánsan

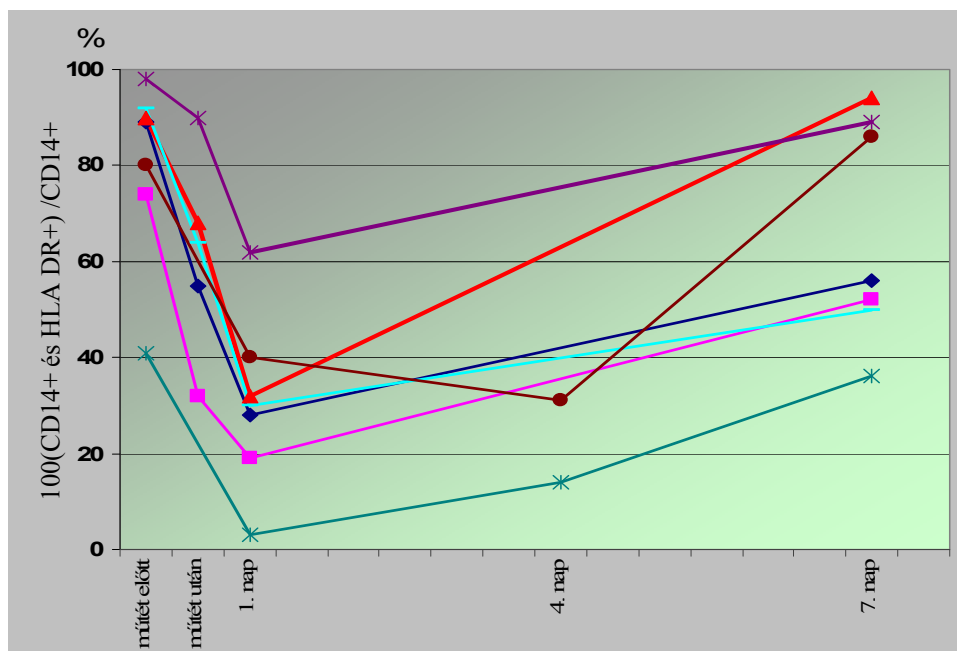
növelte a betegek granulocitáinak fagocita indexét.

A betegekből származó sejtek által termelt felülúszó azonban gátolta a kontrollból származó granulociták fagocitózist. Legerőteljesebben a traumás sérülést követő 3. és 14. napon vett vérből származó aktivált granulociták felülúszója gátolta az egészséges donor fagocita funkcióját.

Az eredményeink azt látszanak igazolni, hogy a súlyos szöveti sérülés esetén romló aspecifikus immunitás hátterében a granulociták által termelt mediátorok is szerepet játszanak.

A szöveti sérülés esetén romlik a monociták funkciója is. Saját vizsgálataink során az antigén prezentációjában fontos szerepet játszó HLA DR molekula expresszióját vizsgáltuk traumás és súlyos szöveti sérülést jelentő műtéten átesett betegek monocitáinak felszínén.

A CD14/HLA DR kettős pozitívítást mutató monociták százalékos arányát a szakirodalom szeptikus állapotokban és súlyos szöveti sérülések kapcsán prognosztikus faktornak tekinti. Ismételt harminc-negyven százalék alatti eredmény esetén közel 100 %-os mortalitást írtak le (95, 96, 97). Eredményeink traumás szöveti sérülés esetén megfeleltek a szakirodalomban leírtaknak.



36. ábra A CD14+HLA DR+ monociták %-os arányának alakulása közvetlenül a koszorúér megkerülő műtét előtt és után, valamint az 1., 4. és 7. post operatív napon. (A különböző színek egy-egy beteget jelentenek)

A koszorúér műtét során és a kórházi ápolás ideje alatt nyomon követtük a betegek HLA-DR/CD14 ko-expresszióját (36. ábra). Megállapítottuk, hogy a kettős pozitivitást mutató monociták száma már a műtét során meredeken csökkent, és a minimumot az első műtét utáni napon érte el. A betegek jelentős részénél, még a negyedik műtét utáni napon is, a monocitáknak csak 40 % alatti hányada mutatott kettős pozitivitást. Betegeink közül senkit nem veszítettünk el, ezért feltételezhető, hogy a jelenség csak a szervezetben kialakuló mediátor egyensúly vesztesét jelzi, és rövid idejű fennállása nem minden esetben jelent végzetes kimenetelt. Vagyis a sejtek olyan átmeneti anergiáját jelezte, amelynek önmagában kisebb a prognosztikai jelentősége, mint azt a szakirodalom a szeptikus és politraumás, égett betegek esetén leírta, de igazolta, hogy a szív műtét után még napokig jelentősen sérül a monocitákhoz kötött funkciók egy része.

Összefoglalás

Az orvostudomány fejlődésével a súlyos szöveti károsodást szenvedett betegek jelentős százalékát meg lehet menteni. Jelentős azonban azon betegek aránya, akik túlélnek a közvetlen sérülést, de a kezdeti sikeres terápia ellenére napokkal a sérülés bekövetkezte után veszítik el életüket.

Vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a szöveti sérülés (beleértve a műtéti beavatkozás jelentette sérülést is) együtt jár a fehérvérsejtek aktivációjával. Fokozódik gyulladásos mediátorok, az aktív oxigéngyök termelés, a szöveti és sejsérülést okozó enzimek felszabadulása. Fokozódik a gyulladásos sejtek funkcionális aktivitása.

Miközben számos mért paraméterben az aktiváció fokozódását tudtuk kimutatni, megfigyeltük a sejtek diszfunkcióját is. Igazoltuk, hogy a gyulladásos sejtek olyan mediátorokat termelnek, amelyek gátolják a sejtek funkcionális aktivitását. Sérül a fagocita aktivitás és sérül az antigénprezentáció, az immunrendszer következményes diszfunkciója alakul ki.

További vizsgálat szükséges a műtétet megelőzően, és/vagy a rekonvaleszcencia időszakában alkalmazott, a betegek immun homeosztázisára ható kezelések alkalmazásának lehetősége és jótékony hatásának igazolása érdekében.

Telepíthető megerősített molekuláris biológiai laboratórium

A Magyar Köztársaság 2002-ben, a „Prágai felajánlás” (Prague Commitment) keretén belül kötelezettséget vállalt a tömegpusztító fegyverek elleni szövetségi védelmi képesség növelésében való részvételre. A magyar fél felajánlása illeszkedik egy komplex ABV egészségügyi képesség kifejlesztéséhez, amely rövid- és középtávon teremt NATO szinten fontos képességet. Első lépésként egy a NATO által elfogadott vállalás szerint a MH egy gyorsdiagnosztikai képességekkel rendelkező, biológiai ágensek kimutatására (BW) alkalmas laboratóriummal járul hozzá a képességek alakításához.

A korábban bemutatott eredmények is azt tanúsítják, hogy a Magyar Honvédség egészségügyi szolgálatának kutató-fejlesztő tevékenysége probléma orientált, rövid- és középtávon felhasználható eredményeket volt képes igen mostoha körülmények között is előállítani.

A „Prágai kezdeményezés” kapcsán felmerült feladatok azonban időhorizontjában és volumenében rendkívül nagy kihívást jelentettek a tudományos kutatás-fejlesztésben tevékenykedő vezetőknek és az összes szereplőnek. A megteremtendő képesség ugyanis rendkívül összetett, az alkalmazott kutatástól a termék megvalósításon, a kiképzésen és a végrehajtáson átívelő feladatot jelentettek.

A feladatra való felkészülés jóval a bekövetkezett események, jóval a NATO felajánlás előtt megkezdődött.

Előzmények

A tanulmány

A védelmi kutatás-fejlesztés célja a védelmi képességek javítása, a potenciális veszélyforrásokra való reagálás képességének kialakítása. A fő célokat 1999-ben a képesség megszerzését előkészítő, a „Védelmi szempontból fontos biológiai ágensek sürgősségi kimutatására alkalmas, a humán erőforrás védelmét szolgáló laboratórium” című tanulmány bevezetőjében foglaltam össze:

“egy gyorsmozgékonyágú (megelőző jellegű és/vagy gyorsreagálású), kombinált és komplex, moduláris szerkezetű, szükség szerint bővíthető, mátrix jelleggel működtetett ABV védelmi erőt” kell kialakítani.

(Megelőző jellegű = A létrehozandó egység feladatát a humán erők károsodásának megelőzése képezi az egészségügyi felderítés és/vagy egészségügyi biztosítás részeként elvégzett egészségügyi, környezet-egészségügyi felderítés és monitorozás révén.

Gyorsreagálású = Az esemény bekövetkezte utáni reakálás sebessége. A készenlét különböző fokozatainak megfelelő reakálási képesség jelzése, melynek foka időről időre is változhat.

Kombinált= a vegyvédalem és az egészségügy alá tartozó egyes funkcionális feladatainak bevonása,

Komplex = a tevékenységi területeket tekintve a felderítéstől az egészségügyi mentésig terjednek,

Moduláris szerkezetű = egyes elemekből is kialakítható egy célfeladatra szolgáló egység,

Bővíthető = a feladat változása során lehetőség nyílik új modulok bekapcsolására,

Mátrix jellegű = az egyes elemek önmagukban is alkalmasak a kombinált alkalmazásra, szükség esetén mind a klasszikus vegyvédelmi, mind az egészségügyi feladatok végrehajtására alkalmazhatók.).

Hosszú évekre csak elméleti előkészületekre voltak meg a feltételek. Ezen időszakban a tervezett rendszer **technikai követelményének** megfogalmazására törekedtünk. A technikai követelményeket a potenciális **szcenáriók követelményrendszeréből**, a tervezett rendszer működtetésével kapcsolatos **operatív követelmény rendszerből**, valamint a már rendszeresített együttműködő eszközrendszerek és a hasonló **rendszeresített eszközök tulajdonságaiból** származtatható követelmények alapján dolgoztuk ki, illetve aktualizáltuk.

A tervezett *„gyorsmozgékonyágú, (megelőző jellegű és/vagy gyorsreagálású), kombinált és komplex, moduláris szerkezetű, szükség szerint bővíthető, mátrix jelleggel működtetett ABV védelmi”* képesség egy igen komplex, az egyes részek harmonikus teljesítményétől erősen függő rendszer.

Az elvi tervezgetést igény és forrás híján konkrét megvalósítási tervek nem követték. A Prágai kezdeményezés előkészületeként történtek azok az elemzések, amelyek alapján a vállalat megfogalmazása és a képesség kialakítása megkezdődhetett

A prágai kezdeményezés előkészítése

2001. szeptember 11. jelentős fordulatot hozott a NATO és a Magyar Honvédség életében is. Kiderült, hogy a haderő átalakítás nélkül nem képes teljes mértékben megfelelni az aszinkron fenyegetettségből származó kihívásnak. A változás előkészítése szinte azonnal megkezdődött és a prágai NATO csúcson az egyes országok vezetői döntést hoztak az átalakításról. Ehhez kellett megfelelő javaslatokat kidolgozni (37. ábra).

HONVÉDELMI MINISZTERIUM	. sz. példány
HONVÉD VEZÉRKAR	Telefaxon továbbítandó!
<u>EGÉSZSÉGÜGYI CSOPORTFŐNÖKSÉG</u>	
Nyt.szám:/2002	
HM Védelempolitikai és NATO Főosztály főosztályvezető	
Tárgy: Prágai felajánlások	<u>Budapest</u>
Tisztelt Főosztályvezető Úr!	
<p>A Prágai kezdeményezések témakörében a NATO SHAPE munkaértekezletet szervezett 2002. augusztusában, melyen az eredeti kezdeményezés két fő területe kapott prioritást; az ABV esemény reagáló csoport és a telepíthető ABV védelmi laboratórium. A munkaértekezlet kidolgozta a két felállítandó csoport munka- és feladatkörét, kiképzési tervét, a kiképzési év feladatait.</p> <p>A Magyar Honvédség egészségügyi szolgálata a telepíthető ABV védelmi laboratóriumhoz tud felajánlást tenni:</p> <p>1. Real time PCR készülék a szükséges személyzettel (2x3 fő 24 órás váltásban, +3 fő tartalék) és felszereléssel, mely mobil konténerbe telepíthető és működtethető. A készülék a megfelelően előkészített mintából 24 órán belül képes a biológiai fegyverként számításba jöhető legfontosabb ágensek azonosítására. A felajánlás elfogadása esetén várható költségek: konténer, ennek gépészeti és orvostechnológiai felszerelése, a működtetéshez szükséges reagensek, vegyszerek, a működtető személyzet személyi költségei, a váltó személyzet kiképzésének költségei.</p>	

37. ábra. Részlet a képességet a katonapolitikai vezetésnek felterjesztő levélből

A probléma meghatározása

A NATO képességek fejlesztéséhez való hozzájárulásunk előkészítését az alapelvek megfogalmazásával, az erősségek és gyengeségek analízisével kezdtük, majd strukturáltuk a feladatot.

Kezdetektől egyértelmű volt, hogy a Magyar Köztársaság szűkös erőforrásai csak limitált feladatok vállalásához elegendők, így szűkös anyagi lehetőségek között kellett nemzetközi szinten is elismert képességet létrehozni. A vállalás végrehajtását, érintő problémákat különböző szinteken lehetett és kellett megközelíteni.

1. Szervezeti-szervezési szint.

A Magyar Honvédség a rendszerváltás utáni átalakulás során számos háttérintézményét elvesztette. A megmaradt szervezeti elemei elsősorban a szakmapolitikára és az operatív feladatok végrehajtására, ezek közvetlen kiszolgálására szakosodtak. A Magyar Honvédség ez idáig elsősorban meglévő szervezeti elemeinek felhasználásával járult hozzá a közös védelmi képességhez.

2. Az új vállalás célszerűen a meglévő elemek képességéből indul ki, de magába foglalja ezek jelentős fejlesztését.

3. A képességnek NATO szinten jelentősnek, az aszinkron fenyegetettség csökkentésére irányulónak kell lennie.

4. A nehézséget fokozza, hogy a rendszerváltás után jelentősen sérült a biztonsági, védelmi ipar.

A technikai, technológiai és tudományos oldalról a kihívást az jelentette, hogy minden igényt kielégítő rendszert ez idáig még senkinek nem sikerült elkészíteni, számos elemét még stationer laboratóriumban is nehéz megvalósítani.

A vállalás előkészítése

Míg a politikai, katonapolitikai tervezés folyt, szűk körben hozzáláttunk a vállalás előkészítéséhez. Erre az időszakra a molekuláris biológiai diagnosztikai képességünk elérte azt a szintet, hogy a biológiai fegyver körkontrollt már fogadtuk és a legfontosabb kórokozókat meg is találtuk, ezért a képességet felajánlottuk a katonai vezetés számára.

Első lépésként tisztázni kellett a tanulmány alapján a megvalósításhoz szükséges egyéb elvi szempontokat. A továbbiakban ezek legfontosabb elemeit foglaltam össze.

A projekt fő célja(i)

NATO szinten jelentős, az aszinkron fenyegetettség csökkentésére irányuló képesség kialakítása a biológiai fegyver elleni védelem fokozása területén.

A projekt részletesebb és specifikus célrendszere

1. Több célra használható
2. Feladatra szabható,
3. Megerősítő diagnózisra alkalmas
4. Telepíthető
5. Szélsőséges klimatikus viszonyok között is működőképes
6. Hármasszintű kórokozókat is kezelni tudó
7. Gyorsdiagnosztikai képesség kialakítása

A célok eléréséhez szükséges tevékenységek (módszer)

1. Kialakítani a védelmi képesség megszerzésének integrált modelljét
2. Projekt menedzsment rendszerének kialakítása
3. Eszközök, technológiák tervszerű kiválasztása, beszerzése
4. Épület és épületgépészeti tervezés, kivitelezés, tesztelés, továbbfejlesztés,
5. Kutatás-fejlesztés
 - a. reagensek fejlesztése
 - b. technológiafejlesztés
6. Innováció, együttműködés az ipar képviselőivel, a K+F eredményeinek ipari termelésé fejlesztése
7. Személyi állomány kiválasztása, kiképzése, oktatása
8. Nemzetközi együttműködés szervezése

Tevékenységek ütemezése

Elemzésünk szerint a feladatot öt ütemben kell kivitelezni, és az idő hiánya miatt fel kell készülni a folyamatok párhuzamos kezelésére, a védelmi képesség megszerzését komplex modellben végrehajtani képes rendszer egyes szervezeti elemeinek kialakítására, a szervezeti elemek működésének összehangolására.

A párhuzamos feladatok közül jelentőségében kiemelkedik:

1. A fejlesztés tanulmányszintű feldolgozása, hatástanulmányok készítése
2. A technológiák kiválasztása, a továbbfejlesztések végrehajtása
3. A személyi állomány kiképzése
4. A párhuzamosan fejlesztett laboratórium beüzemelése
5. Az elkészült elemek gyakorlati alkalmazása

A projekt várható (elérendő) eredménye(i)nek megfogalmazása

- Végrehajtásával egy nemzetközileg is egyedi, az ország biztonságát és nemzetközi tekintélyét erősítő képesség kerül bevezetésre.
- A K+F termelőerőként való alkalmazásának igazolása. A komplex védelmi tervező rendszer átalakulásának felgyorsulása.

Az elkészítendő képesség kritikus képességeinek alternatívái

1. Mozgó, telepíthető, vagy stacioner laboratórium
2. Csak tömegpusztító fegyverekre, vagy több célra alkalmazható rendszer
3. A befogadó infrastruktúrától jelentősen függő, vagy teljesen független

Döntési kritériumok

Kezdetől fogva látni lehetett, hogy a döntés rendkívül összetett módon hozható csak meg. A döntést katonai, biztonsági, szakmapolitikai, laborszakmai és alkalmazástechnológiai, mérnök-szakmai és gazdasági követelmények alapozzák meg.

Figyelembe kell venni ezen kívül, hogy a fejlesztést az idő szorításában, egy létező ipari-technológiai környezet lehetőségei között lehet végrehajtani. Külföldi beszállítókra a jelen helyzetben nem számíthattunk.

A laboratóriumi technikák rendkívül gyors változása, a technológiák folyamatos fejlődése (fejlesztése) ugyancsak sajátos dinamikus környezetet jelent. Olyan technológiákat kell választani, amelyek kellően bizonyítottak, de újszerűségük és használati értékük miatt az elévülésük 3-5 éven belül nem várható.

Használati értékelemzés és követelményspecifikáció analízishez a következő szempontokat dolgoztuk ki:

A) Szakmapolitikai szempontok

1. Hozzájárulás a vállalt NATO feladatok teljesítéséhez.
2. A MH képességének nemzetközi szintre (NATO) javítása.
3. Hozzájárulás a haderő stratégiai szerepének kialakításához, a biztonságpolitikai célokhoz.
4. A MH Egészségügyi szolgálatának képességét növelése.
5. Az egészségügyi ellátás hatékonyságának növekedése.
6. A MH infrastrukturális környezetének átalakításához való hozzájárulás.
7. A munkakörök gazdagítása.
8. Az átállás zökkenőmentessége.
9. Használati érték nagysága.

B) Laborszakmai szempontok

1. Legyen képes teljes biológiai biztonságot nyújtani mind a laboratóriumon belül, mind azon kívül.
2. A mintafogadás és makroszintű előkészítés legyen gyors (1–1,5 óra), biztosítsa a kereszt-kontamináció megelőzését, és egy időben 10 minta fogadására legyen alkalmas.
3. A mérési minta előkészítése mintatípustól függően 30–95 %-os hatásfokot biztosítson és csökkentse a minta veszélyességi fokozatát legalább egy szinttel. Előnyt jelent, ha egy folyamatban elkészíthető a megerősítő és az azonosításra szolgáló minta.

4. A laboratórium legyen ellátva olyan informatikai, biztonságtechnológiai rendszerekkel, amely a normál üzemmenet mellett kezelni tudja a vészhelyzeti szituációkat is.
5. Méréstechnológiája legyen alkalmas a 2–4 órán belüli megerősítő diagnózisra.
6. Biztosítsa azokat az információs csatornákat, amelyen keresztül a belső és külső szakmai kommunikáció lebonyolítható.

C) Alkalmazástechnológiai szempontok

1. -30 és + 50 °C mellett is legyen működőképes.
2. Legyen 1–1,5 órán belül telepíthető.
3. Az eszközök beüzemelése a telepítést végrehajtó állomány szintjén legyen lehetséges.
4. Legyen 1 hétig önellátó, utánszállítással 1–3 hónapig legyen képes tevékenységre.
5. Baleseti helyzetben is biztosítsa a személyi állomány és a környezet biztonságát.
6. Legyen telepíthető és áttelepíthető.
7. Legyen működtethető a MH kiképzett személyi állományával.

D) Gazdasági szempontok

1. A fejlesztés felülről korlátozott pénzügyi forrásokból kerül végrehajtásra.
2. Személyi fejlesztésre csak az alkalmazási fázisban van lehetőség, akkor is csak limitált mértékben.
3. A fejlesztés épüljön a lehető legnagyobb mértékben a meglévő eszköz és felszerelés parkra.
4. A fejlesztés több fázisban kerüljön végrehajtásra, mindegyik fázis legyen alkalmas a feladatok gyakorlati szintű végrehajtására.

Az optimális alternatíva kiválasztása a döntési kritériumok alapján

A fenti követelmények mentén a HM Technológiai Hivatallal együttműködésben a kivitelezett képességnek három szintjét határoztuk meg.

Első szint: a kulcstechnológiák kiemelése és telepíthető, a környezet erőforrásait igénylő laboratórium formájában történő kísérleti célú működtetése.

Második szint: nagy mozgékonyágú, önjáró laboratórium elkészítése, amely korlátozott mértékben, saját erőforrásaira építve is működőképes.

Harmadik szint: Saját erőforrásaival tartósan működőképes, telepíthető komplex laboratóriumi rendszer. Ez utóbbit három fejlesztési fázisban – un. koncepció modell, kísérleti modell és null széria – kívántuk fejleszteni.

Minden szint felhasználja az alacsonyabb szint elemeit a működéséhez.

A döntés adatokkal és elemzésekkel való alátámasztása

A nemzetközi gyakorlatban a nagy fertőzőképességgel bíró ágensek vizsgálatára a stacioner laboratórium az elfogadott. Látni kell azonban, hogy a stacioner labor igen gyakran nagy távolságban helyezkedik el a veszélyzónától. Gyakran a veszélyfelderítésére, vagy a következmények felderítésére az országhatáron túl kerül sor. A hat órán belüli megerősítő diagnózis ilyen esetekben nem lehetséges.

A mozgó, felderítésre szánt laboratóriumok jelenleg is számos országban alkalmazásban vannak. Hátrányuk, hogy a terepviszonyok erősen korlátozzák a mintavételezés helyét így a mozgékonyágukat, gyakran nem lehet kihasználni. Elveszítjük ugyanakkor nagy hatékonyságú minta előkészítést és a megfelelő méretű belső teret. Maradt a telepíthető forma.

A tisztán katonai célú, a tömegpusztító fegyverek, kimutatására szakosodott technológia egyszerűbbé tenné a laboratórium felépítését, de ennek igen jelentős ára az volna, hogy a laboratórium (remélhetőleg) igen kevés „éles” anyag vizsgálatára lenne használva. A kihasználtság mértéke tehát gazdaságtalanná tenné, az első megközelítésben egyszerűbbnek (bár nem olcsóbb) tűnő megoldást. Célunk tehát csak egy több célú, orvosi-közegészségügyi és ABV célokra is alkalmazható rendszer kialakítása, amely illeszthető a K+F feladatokhoz, amely a jelentős beruházás és a változó költségek mellett is relatíve olcsóbb megoldást eredményez.

A befogadó infrastruktúrától jelentősen függő, vagy teljesen független fejlesztés kérdését a fejlesztés szintenkénti végrehajtása megoldja. A korábbi fejlesztési szintek beépítése a következő fázisba a fejlesztést költségeiben hatékonytá teheti.

(Az elképzelést az élet igazolta, mert a befogadó infrastruktúrától való függőség kérdése végül is nem okozott jelentős gondot, mivel a K+F részeként a technikákat nagy

külső támogatási igényű rendszerben próbáltuk ki, de a fejlesztés későbbi fázisait úgy alakítottuk, hogy a nagy hordozhatóságú elemek igény szerint beépíthetők a nagy önellátó képességgel bíró befogadó struktúrába.)

Párhuzamosan végrehajtandó egymáshoz kapcsolódó feladatok

Elemzéseink szerint a komplex képesség megvalósításához számos önálló, csak a fejlesztés későbbi fázisában összeépítésre kerülő blokkot kell kialakítani. Ezeken belül természetesen több önálló feladatelem is létezik.

Reagens- és technológiafejlesztés

A piacról beszerezhető reagensok felmérése után nyilvánvalóvá vált számunkra, hogy a képességek jelentős részét saját fejlesztésben kell megoldanunk. A gyorsdiagnosztikai reagensok kifejlesztése, (illetve ahol lehetséges a beszerzése), az eszközök kiválasztása, beszerzése, fejlesztése illetve adaptálása, technológiai eljárások kiválasztása, fejlesztése és adaptálása, a metodikák kifejlesztése ugyancsak rendkívül tudás intenzív feladatrendszer. A bio-informatika, molekuláris biológia és proteomikai ismeretekkel rendelkező kutató-fejlesztő szakemberek kellenek.

C3I fejlesztés

A C3I (Command Controll, Communication, informatics), a parancsnoki-vezetői, kommunikációs és információs rendszert jelenti. A feladatrendszert, az üzemelést és a laboratóriumi tevékenységet egyaránt támogató intelligens szoftverek és korszerű informatikai és biztonságtechnikai rendszerek, a belső és külső kommunikációs rendszer szükségessége kezdettől fogva nyilvánvaló volt.

Konténerizálás

A piacról beszerezhető rendszerek vizsgálata után láthatóvá vált, hogy a transzport és az elhelyezés céljait szolgáló, önellátó, szélsőséges klimatikus viszonyok között is működőképes, gyorsan telepíthető, többcélú, de 3-as szintű kórokozók vizsgálatát is befogadni képes komplex elhelyezési rendszer kialakítása speciális feladatot jelent mind a K+F, mind az ipar képviselői részére.

Speciális logisztikai támogatás, oldalági igények

A telepítés és a működtetés, a veszélyes anyagok kezelésének, a riasztás rendszerének és a transzportnak, a logisztikai ellátásnak, a szakerő védelmének, biztosításának feltételrendszerei, ezek komplex kialakításának elvi és gyakorlati vonatkozásai ugyancsak számos területen eltérnek a hagyományos katonai feladatrendszerétől, ezek kialakítására is különös figyelmet kell fordítanunk.

Humánerőforrás fejlesztés

Jelentős a humán erőforrás tervezés, fejlesztés szerepe. A rendszer az un. tudás-intenzív rendszerek közé tartozik. Magában foglalja a 3-as szintű laboratóriumban és a terepviszonyok között is tevékenykedni képes szakemberek kiválasztását, képzését és kiképzését.

Háttér-, vagy támogató feltételek

Az elméleti elemzések alapján nyilvánvalóvá vált számunkra, hogy a mobil képesség kialakításához elkerülhetetlenül hozzátartozik, a fejlesztő háttér-laboratóriumi képességek kialakítása, valamint a tervszerű egészségügyi karbantartás, logisztikai kiszolgálás feltételeinek kialakítása.

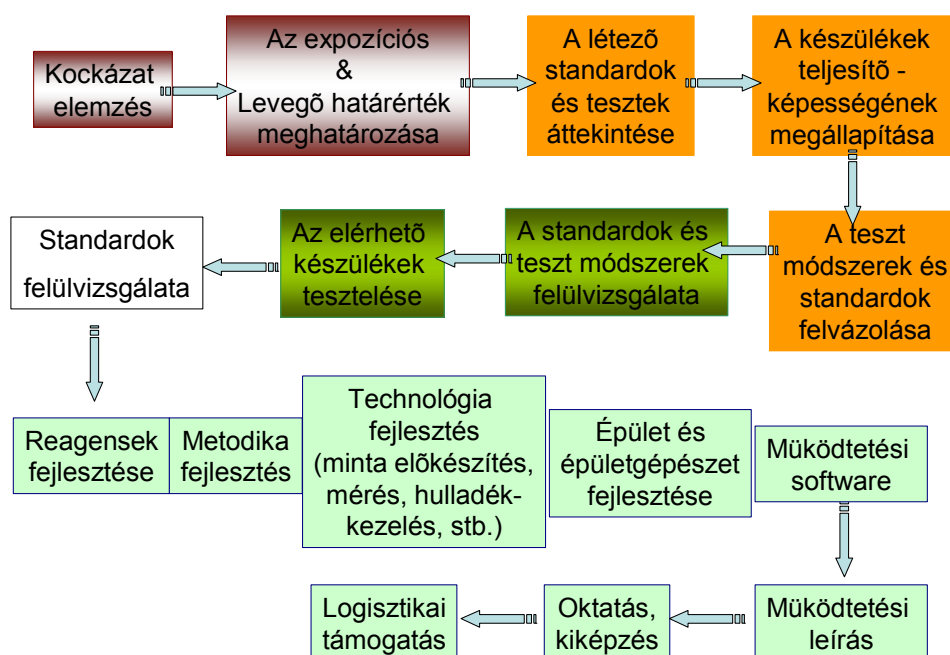
A fejlesztés

A képesség nagyléptékű megtervezése, a megvalósíthatóság szempontjainak figyelembevétele folyamatos feladatot jelentett a K+F szereplői számára.

2003-ban ugyanakkor megkezdődött a NATO védelmi képességének gyakorlati fejlesztési fázisa. Magyarország a hadgyakorlatokon folyamatosan igazolta a Prágai Felajánlás keretében az ABV védelmi képesség javítására tett vállalását.

Reagens fejlesztés

A reagens fejlesztéshez és a kapcsolódó technológiák kiválasztásához és fejlesztésükhöz kapcsolódó feladatainkat a 38. ábrán foglaltam össze. Eltérő színnel látszanak a párhuzamos blokkok, egymásutániségükben. Látható, hogy a konkrét fejlesztés végrehajtása előtt meg kellett határozni a kockázati tényezőket, össze kellett vetni azokat a létező standardokkal. Ezek alapján lehetett kiválasztani a technikákat, melyek tesztelése után lehetett végrehajtani a szükséges technika továbbfejlesztéseket, vagy esetenként a standardok újragondolását.



38. ábra A telepíthető megerősített biológiai laboratórium fejlesztésének egyes fázisai

A védelmi szempontból kiemelt jelentőségű ágensek direkt kimutatására alkalmas reagensek a kereskedelemben korlátozottan illetve egyáltalán nem elérhetők. A megfelelő biológiai ágensek kiválasztása és a gyorsdiagnosztikai célokra alkalmas nagy érzékenységű reagensek kifejlesztése a diagnosztikus képesség kialakítása érdekében elkerülhetetlen volt.

A biológiai ágensek az 1999-ben elkészített tanulmány, a CDC és a NATO ajánlások alapján kerültek behatárolásra. A 6. táblázat egy ilyen ajánlást demonstrál.

6. táblázat Néhány a Tömegpusztító Fegyverek Leszerelési Centruma (Weapons Mass Destruction Centre) által 2003-ban kiemelt védelmi szempontból fontos kórokozó

BAKTÉRIUM	VÍRUS	TOXIN
Bacillus anthracis	Variola vírus	Staphylococcus enterotoxin B
Yersinia	Ló-encephalitis vírusok	Ricin
Francisella	Haemorrhagiás láz	Botulinum toxin
tularensis	vírusok	Trichothecene mycotoxin
Brucella species		Saxitoxin
Coxiella burnetii		

Problémát jelentett, hogy egy időben számos lista létezett és a biztonsági szempontok miatt az egyes listák tartalmánál szélesebb képességet kellett előkészíteni. A helyzet kezelését nehezítette a magyarországi reagens gyártó háttérpar tapasztalatának hiánya.

A kórokozók kiválasztása után a kimutatási határ meghatározásánál, a kockázatot jelentő mennyiségeket kellett meghatározni. Csak példaként, a B.antracis 8000-50 000 spóra belégzése esetén lehet halálos, a B.melitensis 10-100, csíra a F.tularensis 10-50 csíra belégzése esetén okozhat halálos fertőzést.

Figyelembe kellett venni természetesen azt is, hogy egy ember percenként, nyugalomban kb. 10–12 alkalommal 0,5–1 l levegőt vesz. Ez azt jelenti, hogy óránként 300–720 l közötti levegő fordul meg a tüdőben. Már kis megterhelést jelentő munkavégzésnél is, ez az érték több mint 1000 litert tesz ki.

A technikákat és a technológiákat tehát úgy kellett kiválasztanunk, hogy figyelembe vegye ezeket az értékeket.

A megerősített azonosítás két egymástól független mérési technika alkalmazását igényli. A mérési technikák áttekintése és beszerezhető technikák behatárolása után a két fejlesztési irányt fogalmaztunk meg.

- Azonnal beszerezhető és alkalmazható technikák beszerzése, a reagensek, metodikák kifejlesztése, a technikák, technológiák adaptálása, illetve
- a jövőben alkalmazható technikák kiválasztása, majd laboratóriumi tesztelése.

Sajátosságai miatt a gyakorlatba azonnal bevezethető technikák közül, a reális idejű PCR és az elektro-kemilumineszcencia alapú technikák, míg a tesztelendő technikák közül a surface plasmon resonance spektrometria, a multiple bead assay és a protein chip technológia kerültek kiválasztásra.

Gyakorlatunkban újdonságnak számított, a képesség megszerzésének eme előkészítő fázisában, hogy a potenciális kivitelezők, azaz az ipar és a fejlesztő intézetek munkatársaival is folyamatos konzultációt folytattunk. Ez lehetővé tette, hogy a jelen lehetőségei helyett a közeljövő realitásainak talaján vizsgáljuk a fejlesztés eredményének képességét és az elvárásokat. A közös munka eredményeként 20-nál több potenciális biológiai ágens kimutatására alkalmas molekuláris biológiai reagenst készítettünk.

A gyakorlatba bevezetendő technikákkal szembeni elvárás volt a nagy mintaszám áteresztő képesség és a jó automatizálhatóság. A nagy átbocsátó képességű laboratórium kialakításánál figyelemmel kellett lennünk a nagyszámú (>50) potenciális kórokozóra, a nagyszámú (≥ 10) mintára és a két egymástól független módszer alkalmazására, valamint a 6 órán belüli eredményközlés iránti igényre.

A meghatározásra kerülő potenciális kórokozók számának csökkentését részben egy ún. intelligens döntéstámogató szoftver segítségével kívántuk megoldani.

A kis koncentrációjú minták esetében a PCR ciklusok 30-60 percet is igénybe vehetnek, ezért ez a fázis is limitáló faktorként jelentkezik. Az egy időben futtatandó minták számának csökkentése érdekében két reagens típust fejlesztettünk ki. Az első lépésben nagy szenzitivitású szűrésre alkalmas reagensekkel a potenciális kórokozók megkeresése, majd a második lépésben a kérdéses kórokozó célzott azonosítása volt a cél.

A 7. táblázatban a számításba vett *Bacillus anthracis* vonalakat foglaltam össze.

7. táblázat A *Bacillus anthracis* (anthrax bacterium) különböző, a reagens tervezésnél figyelembe vett altípusai .

Baktérium	vonal
<i>Bacillus anthracis</i>	str. 'Ames Ancestor'
<i>Bacillus anthracis</i>	str. A0039
<i>Bacillus anthracis</i>	str. A01055
<i>Bacillus anthracis</i>	A1055
<i>Bacillus anthracis</i>	A2012
<i>Bacillus anthracis</i>	Ames
<i>Bacillus anthracis</i>	Australia 94
<i>Bacillus anthracis</i>	CNEVA-9066
<i>Bacillus anthracis</i>	France
<i>Bacillus anthracis</i>	Kruger B
<i>Bacillus anthracis</i>	Sterne
<i>Bacillus anthracis</i>	Vollum
<i>Bacillus anthracis</i>	Western North America USA6153

A 39. ábrán az oligonukleotidok (primerek és próbák) elhelyezkedése látható a *Bacillus anthracis* specifikus DNS szakaszon.

A szekvencia-specifikus primerek segítségével a polimeráz láncreakcióban (PCR - polymerase chain reaction) és a szükséges reagensek jelenlétében a LightCycler berendezés amplifikálja és szinte egyidőben detektálja is a *Bacillus anthracis*-ra specifikus DNS szakaszt (amplikon).

```

AAGATA[GCCTAAAGTTGAAAGCGA]ATTAGAAAAATTGTATGCGGAT
                                     banthP1
ATTGTAAAGAATCAAAATGAGGTAGATGTATTATTAGGAGATTGAAA
                                     banthP2
[GCCTTTCGTGAT]AG[AATGGCGAAAGATACAAATAGCTTTAAAGA]GGA
TACAAATCAACTAACCTCGATTTTGGCAAGTACGAATGCTGG[TTAGGGG]
banthPrev
[CGAGATCTCG]AACAAATCAATACATATAATGATTCA

```

39. ábra A a *Bacillus anthracis* specifikus DNS szakaszon a primerek (szürkével jelölt) és próbák (zölddel jelölt) elhelyezkedése

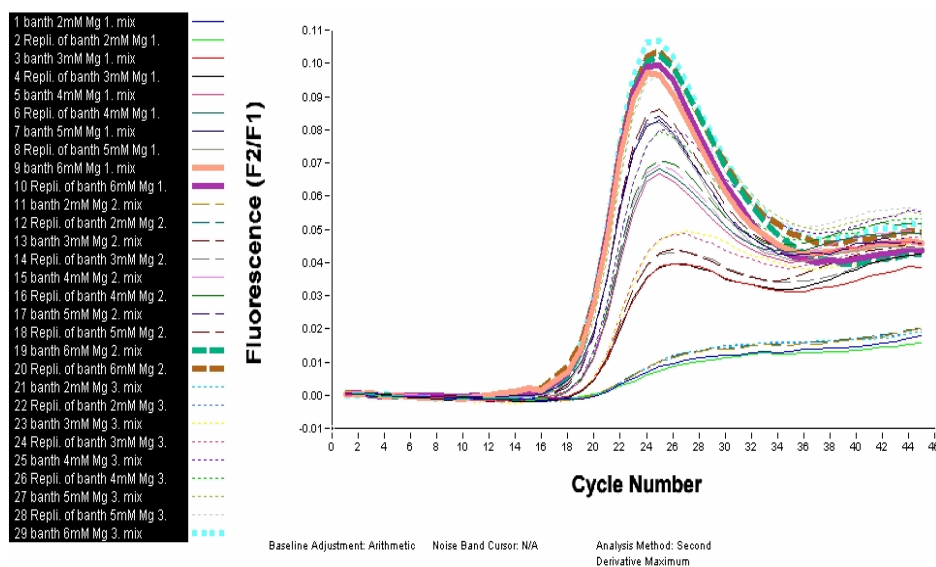
A szekvencia-specifikus hibridizációs próbák alkalmazása az energia transzfer jelenségére alapozott fluoreszcens jel mérésén keresztül nagy specificitást biztosít. Minden amplikonhoz specifikusan kötődik i) egy a lánchosszabbítás megakadályozása végett a 3' végén módosított (foszforilált) próba, mely az 5' végen LightCycler Red fluorophore (LightCycler Red 640 vagy LightCycler Red 705 jelölt, a belső kontroll

detektálásához), illetve ii) egy másik oligonukleotid próba, mely a 3' végén LightCycler Fluorescein-el jelölt.

Minden PCR ciklus bekötődési (annealing) fázisában ezek a próbák az amplikonok egy meghatározott köztes szekvenciához hibridizálnak. A két próba egymáshoz 5'-3' (fej-láb) elrendeződéssel kötődik be a specifikus köztes szekvenciához kialakítva az ún. fluoreszcens rezonancia energia transzfert (FRET - fluorescence resonance energy transfer) a két fluorofor között. A FRET folyamán a LightCycler berendezés fényforrása gerjeszti a donor fluorofort (LightCycler Fluorescein), és ennek az energiának egy része átkerül az akceptor fluoroforra (LightCycler Red).

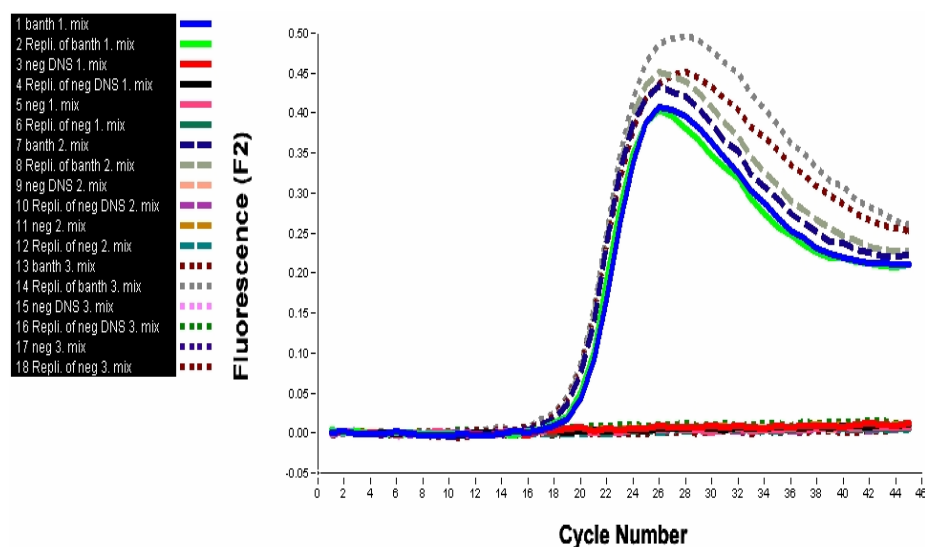
A maximális megbízhatóság érdekében a rendszer belső kontrollt (IC – Internal Control) tartalmaz, mely lehetővé teszi a nem valós negatív eredmények, azaz ha az amplifikáció gátolt, kizárását. A belső kontroll a *Bacillus anthracis* specifikus DNS szakasszal egy időben amplifikálódik, illetve detektálható. Az IC detektálás a 3-as csatornán (F3, F3/F1), míg a *Bacillus anthracis* DNS detektálása a 2-es csatornán (F2, F2/F1) történik.

A feladat legmunkaigényesebb részét a reagensek működésének és a mérési rendszer beállításainak optimalizálása, valamint a működőképesség bizonyítása képezte. Ezt mind a primerek, mind a próbák, mind az ionok, mind a hőmérsékletek esetén el kellett végezni. A 40. ábrán a reakció Mg^{2+} koncentráció függése látható.



40. ábra A reakcióelegy Mg^{2+} ion koncentrációjának optimalizálása során kapott görbék

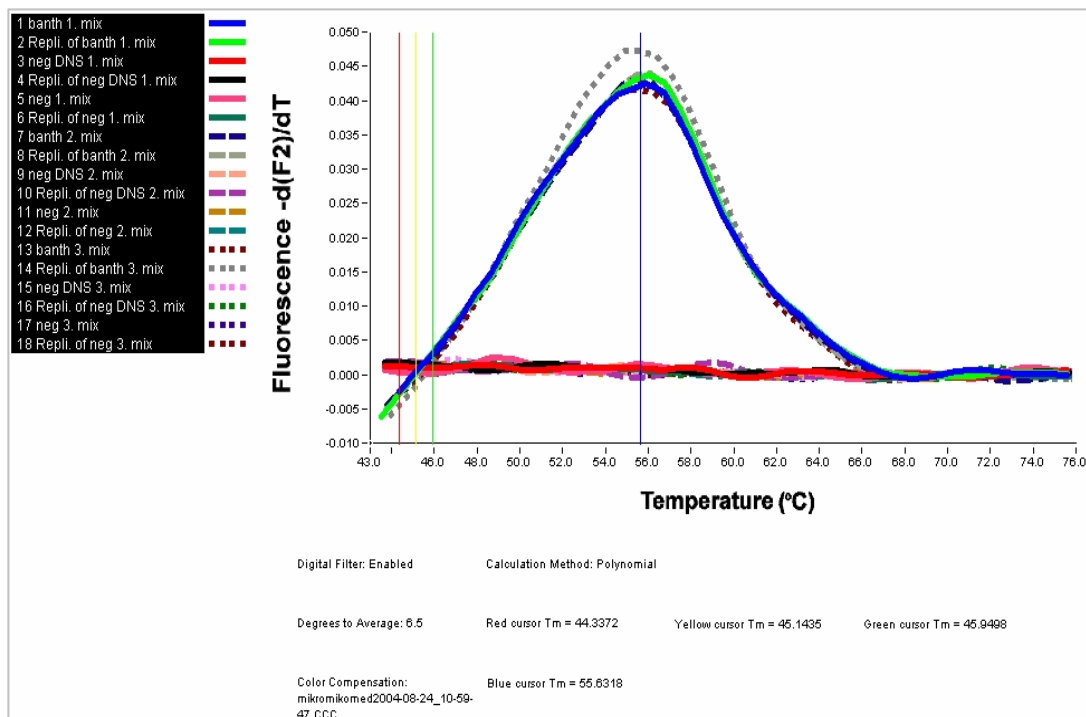
A 41. ábrán négy negatív kontroll mellett két pozitív minta amplifikálása látható, 3 külön premixből indított párhuzamos mérésben. A *Bacillus anthracis* DNS amplifikálása az F2 csatornán látszik (F2/F1), az erre pozitív minta jelváltozást fog mutatni. Az IC jelváltozását az F3 csatornán detektáljuk (F3/F1), de ezt most nem láthatjuk az ábrán.



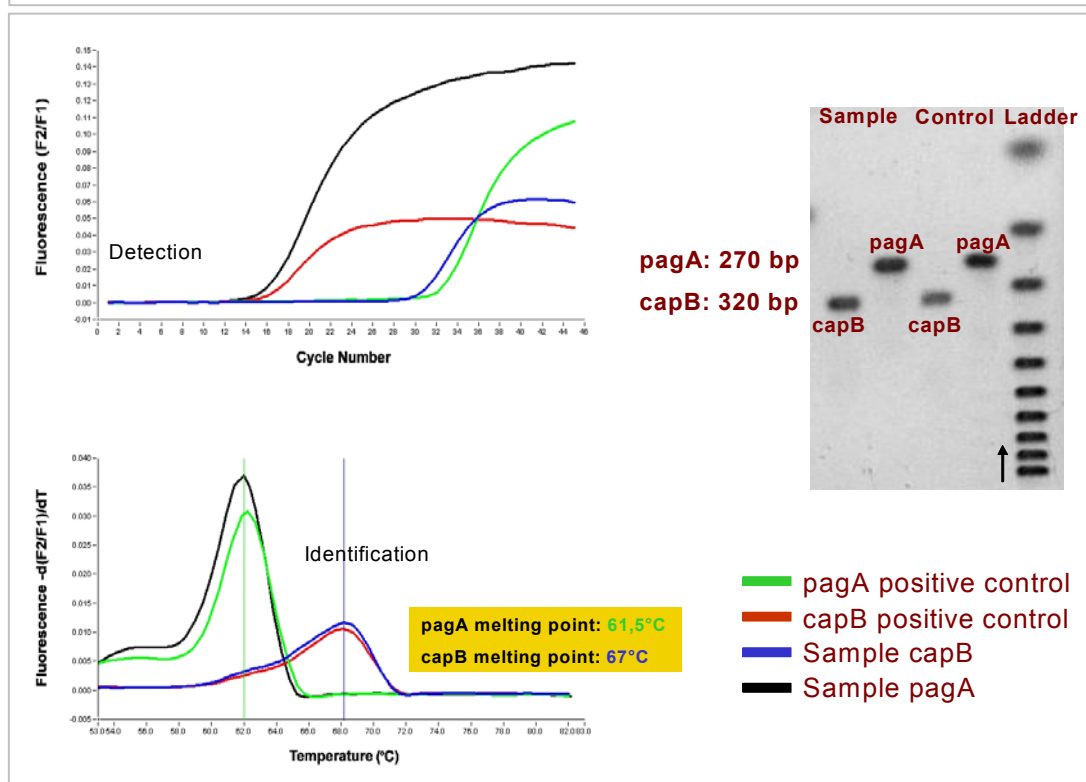
41. ábra Tipikus amplifikációs görbe. A negatív kontrollok mellett (nincs jelnövekedés) két pozitív kontroll minta amplifikációs görbéje látható (3 premixből indított párhuzamos mérések).

A futási görbe pozitívnak tekinthető, ha a negatív kontrollhoz képest a jelmagasság megnő, és egy bizonyos ciklusszám után telítési görbe jellegű növekedést mutat. Sikeres amplifikálásnak tekintjük, és a minta szempontjából pozitívnak azt a mintát, amelynél az F2 (F2/F1) csatornán jelváltozás van. Sikeres amplifikálásnak, de *Bacillus anthracis*-ra negatívnak tekinthető a minta, ha az F2 (F2/F1) csatornán nincs jelváltozás és F3 (F3/F1) jelváltozást mutat. Ha F2 (F2/F1) és F3 (F3/F1) csatorna sem mutat jelváltozást, a sikertelen amplifikálást jelent pl. gátló anyag esetén (41. ábra).

Az olvadási görbe karaktere jellemző az egyes termékek specifikitására, ezért annak vizsgálata további adatokat szolgáltat a reakció megfelelőségére vonatkozóan. Az alkalmazott primerek mellett a *Bacillus anthracis* olvadási görbe értéke $55,6 \pm 2$ °C körül alakul (42. ábra).

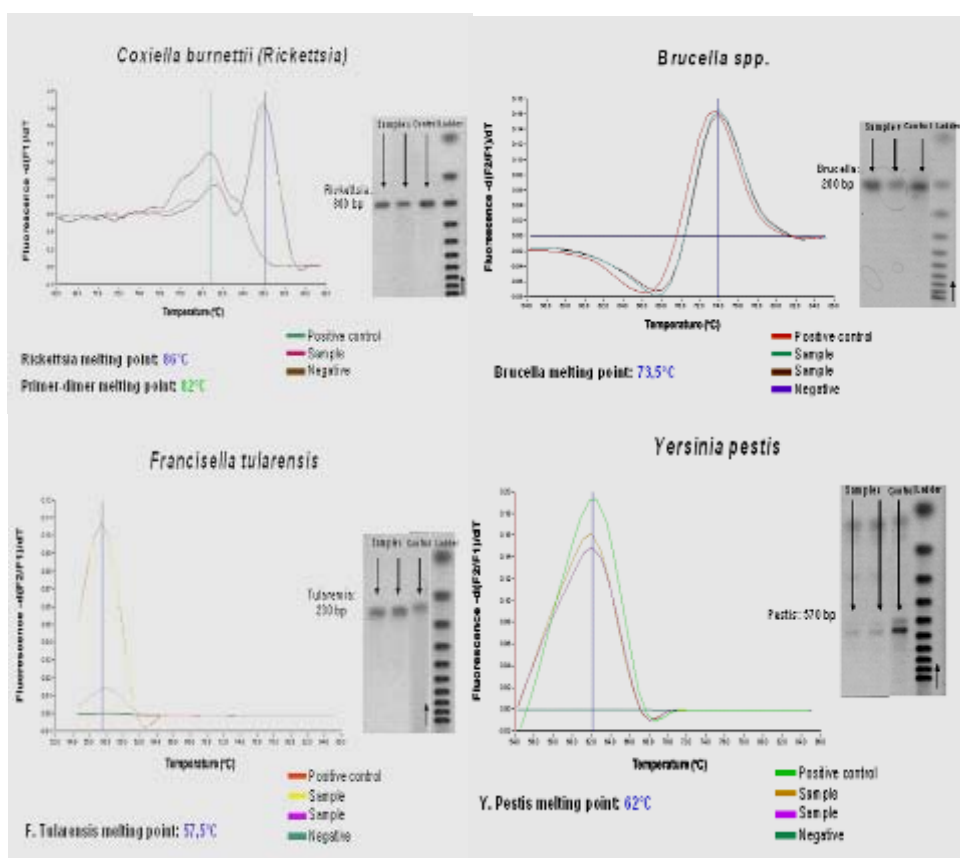


42. ábra A *Bacillus anthracis* pozitív kontroll olvadási görbe értéke: $55,6 \pm 2$ °C.



43. ábra *Bacillus anthracis* azonosítására szolgáló reagens fejlesztési eredményének igazolása

A virulencia faktorok meghatározását a vizsgálati algoritmusunkba a pozitív szűrési eredmény utánra tettük. A *Bacillus anthracis* törzsek fertőző- és betegséget okozó képessége az ún. virulencia faktoroktól függ. A *Bacillus anthracis* virulencia faktora két plazmidban, pXO1 és pXO2 kódolódik. A pXO1 a protektív antigén (pag A), a letális antigén és az ödéma faktor elnevezésű exotoxin termelődéséért felelős géneket tartalmazza. Ezek felelősek a kórokozó által okozott súlyos tünetekért. A kisebb, pXO2 elnevezésű plazmid három (capB, capC és capA), a poliglutamil kapszula szintéziséért felelős géneket tartalmazza. Feltehető, hogy ez a kapszula gátolja professzionális fagocita sejtek aktivitását. Mindkét plazmidra szükség van a teljes virulencia kialakulásához. A vizsgálat ez irányú végrehajtása tehát a pozitívnak talált minta a fertőzőképességének igazolását célozza. Ezért ezekre ugyancsak primereket és próbákat terveztünk. A tervezett primerek működését a fluoreszcencia csatornákon mért intenzitások mellett egyrészt a termékek gélelektroforetikus vizsgálatával, másrészt az olvadáspontjuk alapján ellenőriztük (43. ábra).



44. ábra Néhány biztonsági szempontból fontos kórokozó RT-PCR vizsgálati eredménye (RT;real time)

A specificitást, a potenciális kereszt kontaminációt adó mikrobák vizsgálatával igazoltuk. Nem találtunk keresztreakciót az alábbi mikroorganizmusokból származó DNS-ekkel (alfabetikus felsorolás):

Aspergillus niger, Aspergillus ochraceus, Bacillus cereus, Botrytis cinerea, Candida albicans, Candida maltosa, Candida pelliculosa, Citrobacter braakii, Escherichia coli, Fusarium sp., Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes, Penicillium expansum, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Rhizopus stolonifer, Saccharomyces cerevisiae, Salmonella sp, Shigella sonnei, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Yersinia enterocolitica.

Hasonló módon jártunk el más, biztonsági szempontból fontos mikrobiológiai ágensek esetén (44. ábra). A fejlesztés eredményeit a veszélyes kórokozók kimutatásának validálására kialakított NATO körkontroll rendszerében is igazoltuk.

Telepíthető 3-as szintű laboratórium fejlesztése

A kórokozókat veszélyességi szempontból négy csoportba soroljuk. Az első kockázati csoportba azok a kórokozók kerülnek, amelyek egészséges személyben és/vagy állatban nem okoznak betegséget. A második kockázati csoportba humán/vagy állati megbetegedést okozni képes olyan kórokozók tartoznak, melyek normális körülmények között nem jelentenek magas kockázatot a laboratóriumi dolgozók vagy a közösség számára. Az expozíció ritkán vezet súlyos fertőzéshez, létezik hatékony terápia, megelőző immunizálás a fertőzés kezelésére, illetve megelőzésére, a fertőzés terjedésének kockázata korlátozott. A harmadik kockázati csoportba a súlyos, vagy nagy gazdasági következményekkel járó, humán/ vagy állati fertőzést okozó ágensek tartoznak. Ezek az ágensek azonban általában nem terjednek levegőn keresztül emberről emberre, illetve a betegség a megfelelő gyógyszerek birtokában kezelhető. Ha elő is fordulhat halálos fertőzés, nem túl nagy a gyakorisága. A negyedik kockázati csoportba az igen súlyos, gyakran nem gyógyítható humán vagy állati fertőzést okozó ágensek tartoznak. A fertőzés egyedről egyedre a legfenyegetőbb terjedési módon, a levegőn keresztül terjed.

A különböző veszélyességi fokozatba tartozó ágensekkel való tevékenység csak megfelelő biztonsági fokozatú laboratóriumban hajtható végre. A szükséges biztonsági

fokozat megállapításánál több szempontot kell figyelembe venni. Ezek közül a kórokozó veszélyességi fokozata kiemelkedően fontos, de önmagában nem elégséges faktor.

Ugyanazon ágens a körülményektől függően igényelhet 2-es vagy 3-as szintű laboratóriumot (8. táblázat).

8. táblázat Példák a laboratóriumi biztonsági szintet meghatározó kockázatelemzés eredményére (BSL: Bio-safety level, biológiai biztonsági szint)

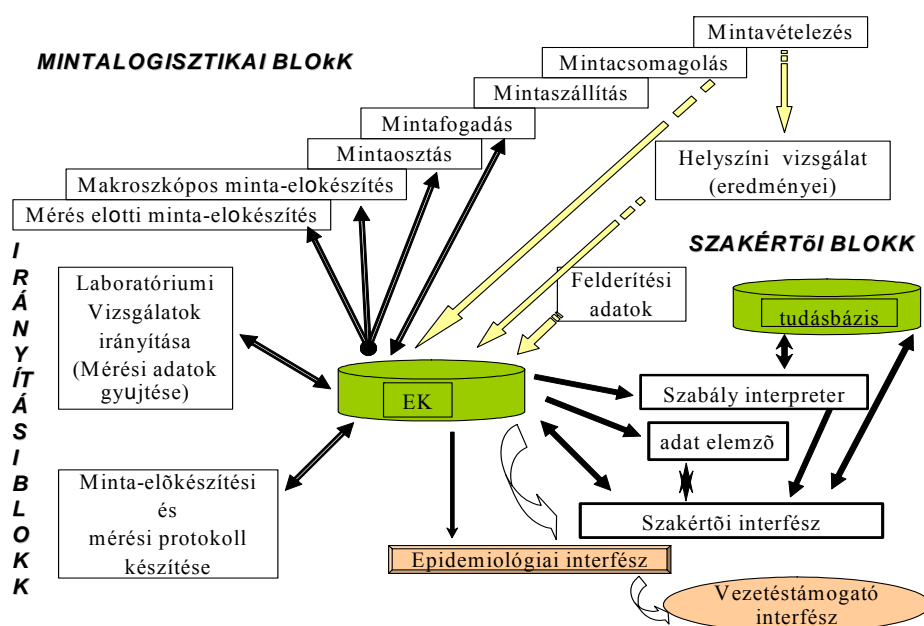
Ágens	Expozíció kockázat	Javasolt laboratóriumi biztonsági szint	
		BSL2:	BSL3:
Bacillus anthracis	bőrsérülés, testfolyadék, testváladék, széklet, vizelet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinikai minta gyűjtése, ▪ diagnosztikai mennyiségű tenyészet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aerosol, vagy ▪ cseppképződéssel járó tevékenység
Francisella tularensis	bőrsérülés, testfolyadék, testváladék, vizelet, fertőzött állati szövet, fertőzött rovarok váladéka	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mintavételezés ▪ szállítás ▪ diagnosztikai mennyiségű tenyésztési műveletek 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ a tenyészet manipulálásával járó tevékenység, pl. antibiogramm készítése

A megfelelő biztonsági fokozat megállapításához szükséges részletes kockázatelemzés során vizsgálni kell a potenciális aerosol képződést, a mennyiségi viszonyokat, a koncentrációkat, az adott ágens környezeti stabilitását, a munka típusát, DNS alapú munkánál a vizsgált gén típusát, stb.

Mivel a telepíthető megerősített molekuláris biológiai laboratórium fő feladata a biológiai terrorizmus céljaira alkalmazható ágensek direkt kimutatása, esetenként igen nagy mennyiségű, igen nagy koncentrációt tartalmazó mintából, ahol a minta előkészítése során az aerosol képződés nem zárható ki teljesen, kiemelkedő jelentőséggel bír a magas szintű biztonsági fokozat elvárásainak megfelelően kiépített laboratórium.

A laboratórium fejlesztési tervének elkészítésekor három fázist különítettünk el: az első fázisban egy működőképes koncepció modell kialakítása, melyet a kísérleti és végül a rendszeresített eszköz kialakítása követ. További elvárásként fogalmaztuk meg, hogy az egyes fejlesztési fázisok gyakorlati szinten is legyenek alkalmazhatóak.

A laboratóriumi belső munkájának tervezésekor biztonsági okokból és az igen rövid idejű eredményszolgáltatási kötelezettség miatt a technológiát úgy alakítottuk, hogy a papíralapú munkát gyakorlatilag teljesen elektronizáltuk. A mintavételtől, a mintafogadáson és a mintafeldolgozáson át, a mérés végrehajtásáig egy egységes mintalogisztikai és méréstámogató szoftvert alkalmaztunk, melyet a laboratórium céljaira fejlesztettünk ki. A minták feldolgozásához szükséges protokollok elkészítését és a mérés kiértékelését támogató valamint a jelentést generáló szoftver is a gyors és biztonságos munkavégzés érdekében lett kialakítva (45. ábra).



45. ábra. Mintalogisztikai, mérést és kiértékelést támogató szoftver szerkezete

A biztonságot a mechanikai védelem, a vezetés-irányítási illetve az állandó ügyeleti szolgálat, továbbá a külső és belső térfigyelő, és a külső és belső beléptető rendszerek képezték. Ezen elektronikai, informatikai elemek egységes rendszert képeztek, melyet a külső és a belső vezetésirányítási pontok fogtak össze (3. sz. kép).

Az eszközök és a technológia természetesen a biztonsági követelményeknek megfelelően kerültek megfogalmazásra. A 2-es vagy 3-as szintű, potenciálisan 4-es szintű kórokozók mintavételezése (az esetleges ismeretlen minta esetén) arra készítetett bennünket, hogy a légzésvédő eszközök és a bio-biztonságot szolgáló eszközök területén a legnagyobb, még kezelhető kockázatra méretezzünk. A 4. számú kép az eszközök egy részét mutatja be alkalmazás közben.

A gyors telepíthetőséget részben a multiliftes hordozó keret, részben a lenyitható konténer kialakítás teszi lehetővé. A lehelyezés és a munkatér kinyitása jó időjárási körülmények esetén kb. 20 percet vesz igénybe. A működéshez szükséges gépészet elindítása további 60–100 percet igényel, ami után már szükség esetén az alaptevékenység megkezdhető. A negyedik fázis kiépítése további 2–3 óra alatt lehetséges. Az összes biztonsági berendezés teljes beüzemeléséig, beleértve az elektronikus külső biztonsági rendszereket is, tehát a település kezdetétől számított 2+6 órán belül lehetséges.

A T(M)MBL működő koncepció modellként történő megépítése sikeres döntésnek tekinthető. A laboratórium részvétele az NRF3-ban (NATO 3. számú gyorsreagálású erő) és a 2004. évi olimpiai játékok biztosításában, jelentős teljesítménynek tekinthető, melyek kapcsán a Magyar Köztársaság számos nemzetközi szintű elismerést - köztük talán a legfontosabb a SECEUR parancsnokának írásbeli elismerése- kapott.

A végrehajtott feladatok melléktermékeként, de koránt sem mellékes eredményeként tekinthető az, hogy a végrehajtási szinteken alkalmazásra kerültek a legkorszerűbb projektmenedzselési elvek és a szervezeti kultúra részévé vált a K+F innovációs gondolkodás.

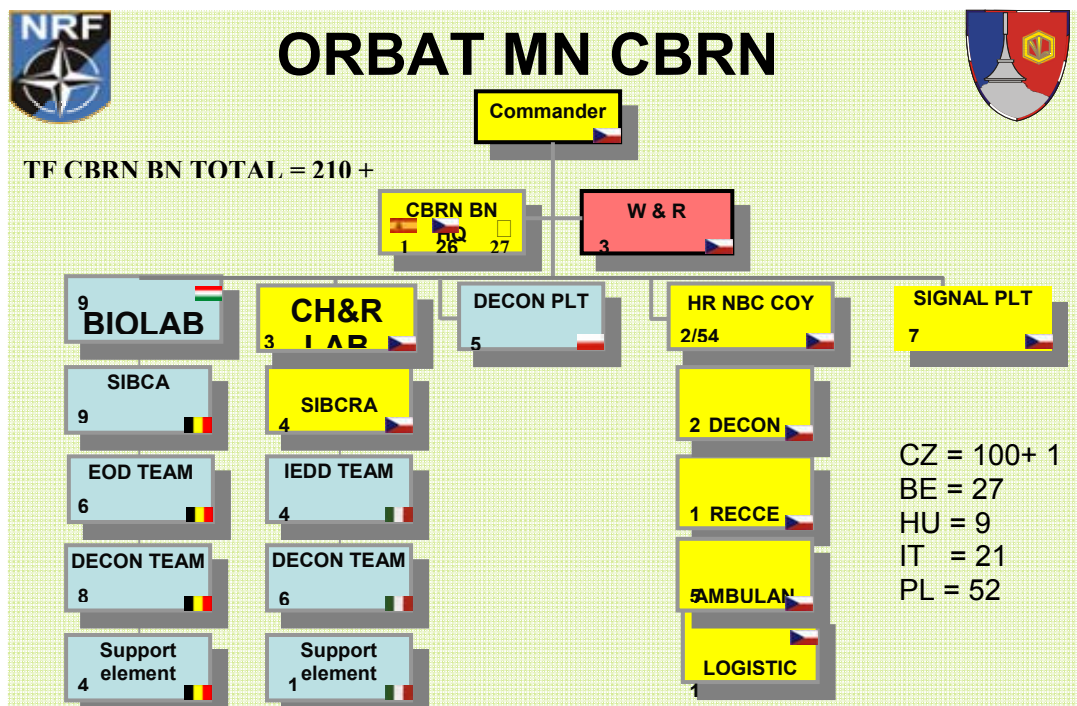
Összefoglalás

A képesség kialakításának korai fázisában a technológia vázát jelentő eszközök és gépek kerültek kiválasztásra. Ezeket egy könnyen szállítható formába csomagoltuk, a munka legfontosabb feltételeit jelentő berendezésekkel és bútorzattal együtt (2. sz. kép). Ezzel a felszereléssel számos szimulációs gyakorlaton vettünk részt a képességet alkalmazó kutatókból álló személyi állománnyal.

A megszerzett tapasztalatok összegyűjtése és kiértékelése után kezdődött meg a nagy önállósággal működtethető 3-as szintű laboratórium tervezése és kivitelezése.

A komplex feladatot a tervezéstől, a kivitelezésen és alkalmazáson át alrendszerekre bontva, párhuzamosan különböző munkacsoportokban hajtottuk végre. Az egyes részfeladatok végrehajtásának egymással való koordinálása és az egész tervhez viszonyított harmonizálása az integrált projekt teamek feladata volt. Jelentős gondot okoztak a folyamatos időszorítás és a magyarországi fejlesztő-gyártó kapacitás problémái.

A technológia és a reagensek fejlesztése gyakran párhuzamosan haladt a technikai fejlesztésekkel. A kivitelezők rugalmasságára jellemző, hogy a végső technikai kialakításokba szinte kivétel nélkül képesek voltak beépíteni a legfontosabb változtatásokat. Ennek köszönhetően mind a korai koncepció modell (6-7. kép), mind az azt követő javított változat sikeresen hajtott végre NATO szintű gyakorlatokat, nemzetközi körkontroll vizsgálatokat és végső soron olyan nagy jelentőségű feladatot, mint az athéni olimpia bio-védelmének biztosítása (46. ábra).



46. ábra. A többnemzetiségű ABV zászlóalj szervezeti felépítése, benne a magyar "biolab"



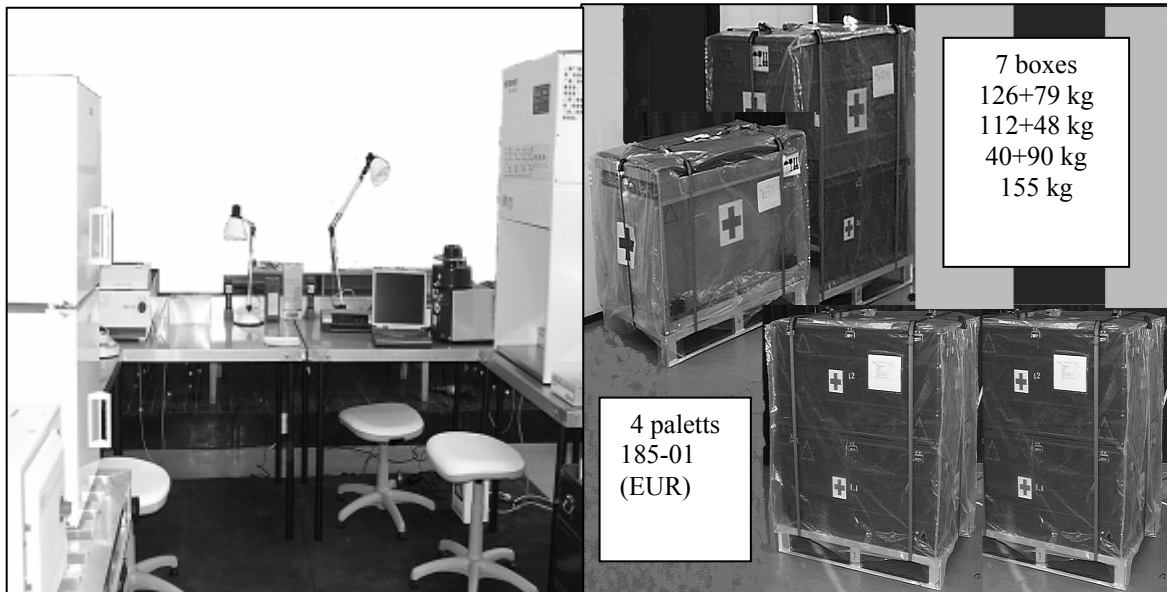
5. sz. kép. A T(M)MBL telepítésének fő fázisai. A: A konténer lehelyezése sík terepre. B: A belső munkateretek lenyitása, C: A kiegészítő terek telepítése, D: Teljes kiépítettség a mechanikai védelem elemei nélkül



3. számú kép. A Telepíthető megerősített molekuláris biológiai laboratórium (T(M)MBL) biztonságát egyrészt mechanikai védelem, külső és belső térfigyelő, valamint beléptető rendszerek, másrészt a papíralapú tevékenység kiváltása, a feladatok informatikai támogatása biztosították



4. számú kép. A T(M)MBL belső biztonságát szolgáló berendezések és eszközök egy része működés közben



6. sz. kép: Telepíthető PCR laboratórium telepített és transzportra előkészített állapotban



7. sz. kép A T(M)MBL korai koncepció modellje hadgyakorlat közben

A védelem-egészségügyi kutatás-fejlesztés szerepének összefoglaló áttekintése

Modern korunkban semmi sem állandó csak a változás. A változásból igazán kijutott a védelmi szektornak, így a Magyar Honvédségnek is. A kétpólusú világrendszer eltűnése, új típusú fenyegetések megjelenése, a társadalmi rendszerváltás, a honvédség szerepének megváltozása, a szervezeti, funkcionális átalakulás, a technológiaváltás, a tudományos-technikai fejlődés, vagyis a makro- és mikrokörnyezet, mind-mind jelentős kihívás elé állította a szervezetet és tagjait.

A Magyar Honvédségtől a NATO tagsággal egy időben jelentkező az önként vállalt, vagy a közös biztonság érdekében vállalni szükséges objektív kihívások valós tetteket, számon kérhető eredményeket követelt. Mindezt úgy, hogy a jelen mellett közép és hosszú távon is meg kell(ett) felelnie a kihívásoknak és elvárásoknak. Felértékelődően van a szűkös erőforrások felhasználásában jártas, a feladatokat rangsorolni képes, az operatív és stratégiai szempontokat egyaránt mérlegelő, a rendszer teljesítményét rövid és hosszú távú értékek és érdekek mentén optimalizálni képes gondolkodás. Ez, vagyis a korábbi, a megszokottól eltérő igényt kiszolgálni képes szervezeti és vezetési struktúra kialakítása jelentős terhet ró(t) a szervezetre és a személyi állományra.

A NATO csatlakozásból adódó fejlődési, változtatási kényszerhez adódtak hozzá a világ biztonságpolitikai változásából származó kihívások. A NATO maga is komoly feladatnak tekinti az aszinkron fenyegetettség, a terrorizmus megjelenését, a harcszinterek áthelyeződését, a globális szerepvállalás kényszerítő feladatait, a béketeremtés, békefenntartás, valamint az újjáépítés feladatrendszerét. A korábbi, a nagyhatalmak szembenállása időszakában kialakult védelmi képességek használhatósága korlátozottá vált, szükségessé vált a régi értékek megőrzése mellett az erők és eszközök felhasználásának újragondolása, új eljárások és eszközök kifejlesztése, bevezetése.

A válságok jellemzője, a döntéskényszer. Az objektív folyamatok a késlekedést és a rossz döntést egalizálják, a döntés elhalasztása egyenlő a rossz döntéssel mely jelentős károkat okozhat. Ebben a helyzetben, a kreatív megoldások keresésére, a megőrizve meghaladni fejlődés útjainak megtalálására, és a kihívásokra proaktív módon, hatékony fejlesztésekkel válaszolni képes erők. Kritikus időszakokban a hozzáadott szellemi érték hatása rövid időn belül érzékelhető, jelentősége kézzelfoghatóan megnő

A szervezetre háruló nagy jelentőségű illetve nagy volumenű változások miatt a honvédelmi szférában az elmúlt időszak nem kedvezett az optimalizáló folyamatoknak, csak a kiemelt társadalmi érdeklődésre számot tartó folyamatok érvényesülhettek.

Ez a mikrokörnyezet jelentősen érinti a szervezet teljesítményét, a képességek kibontakozását és természetesen meghatározó módon érintette és érinti ma is a kutatás-fejlesztés helyzetét a szervezeten belül.

A katonai egészségügy elsődleges feladata katonáink sikerének, győzelmének elősegítése. Az elmúlt időszak azt bizonyítja, hogy a honvédegszégügy nemzetközi szinten konvertibilis, tevékenységére a NATO igényt tart. Ezáltal nemcsak a saját katonáinkért, de a szövetséges katonákért vállalt felelősség is megjelenik a rendszerben.

A dolgozatban igyekeztem bemutatni a honvéd-egészségügyikutatásban folyó koncepcionális tevékenységet. Érzékeltetni szerettem volna, hogy a megváltozott mikro- és makrokörnyezethez, a hátrányos szervezeti átalakulások, a gazdasági megszorítások ellenére is a kutatás-fejlesztés koncepcionális átalakításával sikeresen alkalmazkodott. A védelmi szektoron belül új, a versenyszférában azonban ismert, a koncepcióalkotástól, a szervezési, vezetési, irányítási technikákon át a végrehajtási szintekig ívelő megoldásokat alkalmaztunk, amely fokozta az eredményességet.

A **kettős hasznosítású kutatás** fogalmának bevezetése, lehetővé tette, hogy olyan eredmények szülessenek, amelyek a Magyar Honvédségen kívül hasznosak lehetnek a többi fegyveres testületnek, illetve a polgári életnek is. A **kutató laboratóriumból a terepre** filozófia számos eredményt hozott. Szakértőink kreatív tagjai a NATO szakmai szervezeteinek, szolgáltatói a magas szakmai kompetenciát igénylő közösségeknek. A kutatás-fejlesztés területén a **projekt szemléletű** befogadó struktúra kialakításával elértük, hogy a kutató csoportok a Magyar Honvédség orvos-egészségügyi kutatások szakmai tudományos központjává lettek. A **gyakorló orvoslás és a kutatás együttműködése** nemcsak számos publikációt eredményezett, de hozzájárult a korszerű szakmai ismeretek készsége szintű alkalmazásához.

A megváltozott biztonsági kihívásokra a kutatás-fejlesztésben érintett állomány képes volt megfelelően reagálni. A sugárzó izotópok eltávolítására szolgáló egységkészlet, a nemzetközi szinten validált és elismert vegyi fegyver, precursor és metabolit kimutatási képesség, az ugyancsak nemzetközileg elismert telepíthető megerősített molekuláris biológiai laboratórium, (mely a kiemelten veszélyes kórokozók kimutatási képessége köré épült) mellett fémjelzi az eredményeket az exploratív epidemiológia, a szövetségi sérülés-sebgyógyulás, a toxiko-farmakológia, az extrém stressz

kórélettana területén hazai és nemzetközi tudományos lapokban megjelent publikációk, melyek a klinikai gyakorlat számára hasznosítható eredményeket ismertetnek.

A feladatok végrehajtása eredményes volt az elmúlt időszakban, és olyan nemzetközi szinten is fontos, a Magyar Köztársaság biztonságát szolgáló, a Magyar Honvédség működését és sikereit támogató értékeket teremtett, amelyek máshonnan nem lennének beszerezhetők. A klasszikus tömegpusztító fegyverek elleni védelem területén elért eredmények mellett, a megelőzés vagy a gyógyítás területén is jelentős eredmények születtek.

A teljességre nem törekvő módon, a dolgozatban bemutatott eredményekkel bizonyítani kívántam, hogy a katona-egészségügyi kutatás-fejlesztés tevékenységi tartománya mélységében az alapkutatás közeli tevékenységtől az alkalmazott kutatásokon át, a megvalósulást segítő innovációt és a terepen történő alkalmazást magába foglaló tartományra terjed ki. Horizontálisan, a problémafeltáró, megelőző, gyógyítást támogató, a csapatok operatív tevékenységének biztonságát szolgáló feladatok jellemzik a feladatrendszer.

Talán sikerült igazolnom, hogy a kutatás nem üvegpalotába zárt emberek magánügye, hanem a szervezet teljesítőképességét fokozó, termelőerő. A kutatás-fejlesztés minden olyan esetben, amikor a mennyiségi jellegű beszerzések és az kiképzés kereteit meghaladó válasz adása szükséges, a kutatás-fejlesztés rendszere ott áll a szakmapolitika, a biztonságért felelős döntéshozók, végső soron a feladatot végrehajtó katonáink mögött.

Felhasznált irodalom

1. Svéd, L., Nagy, Gy., Vekerdi, Z. (2005)
MH Egészségügyi Parancsnokság megalakítása
http://www.honvedelem.hu/hirek/kiadvanyok/kutatas/katonai_logisztika_20053
2. A Magyar Köztársaság nemzeti biztonsági stratégiája
http://www.kulugyminiszterium.hu/archivum/Kulugyminiszterium/HU/Miniszterium/Szervezeti_egysegek/NATO/Nemzeti_biztonsagi_strategia.htm
3. Dunay, P. (2003)
„Did not, does not, will not. Or why defence reform continues to be the weakest element of Hungary’s transformation”
Security Sector Reform, Does It Work? Problems of Civil-Military and Inter-Agency Cooperation in the Security sector (eds. Fluri, P. H. and Shalamanov, V.)
Geneva, Centre for the Democratic Control of Armed Forces (DCAF)
4. Szenes, Z. (2005)
Haderőreform - Komplex logisztikai feladatok. Előadás
XI. Logisztikai Fórum, Budapest, 2005. február 18.
5. Jakus, J. (2005)
A Magyar Honvédség a rendszerváltástól napjainkig
Hadtudomány 15. (1) 64-76.
6. Szabó, J. (2001)
A haderő-átalakítás. Az ezredforduló haderőreformjának előzményei, jellemzői és perspektívája (tanulmány)
Budapest Zrínyi K., 238 p.
7. Svéd, L. (2002)
A Magyar Honvédség egészségügyi biztosítása elvének és gyakorlatának változásai, sajátosságai, különös tekintettel a haderő átalakításra, a NATO-ba történő integrálásra, a különböző fegyveres konfliktusok, valamint a békefenntartó, béketeremtő és támogató tevékenységre
Ph.D. értekezés
8. Kádár, P. (2005)
A katonai felsőszintű vezetés integrációjáról
Hadtudomány 15, (3) 49-60.
9. Gasparics, P. (2004)
A képesség és feladattervezés, a fejlesztések főbb irányai közép és hosszú távon
Magyar Hadtudományi Társaság: A védelmi tervezés és annak gazdasági vetületei c. tudományos konferenciája, Budapest, 2004. szeptember 21.
10. Kayuha, R. J., Leclair, R. C., Matthews, R. H., Henry, L. M. (2002)
Integrated Project Management Handbook
Dayton, Aerospace. Inc.

11. Fact Sheet The White House (2002)
Office of the Press Secretary, Czech Republic, Pragua, 2002. November 21.
<http://www.state.gov/p/eur/rls/fs/15384.htm>
12. Ek, C. W. (2006)
NATO's Prague Capabilities Commitment CRS Report for Congress Order Code RS21659 (2006. January 18)
http://www.opencrs.com/rpts/RS21659_20060118.pdf
13. United Nations Committee on the Effects of Ionizing Radiation (1998)
Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation
New York, NY: United Nations
14. Barrington, S. F., O'Doherty, M. J., Kettle, A. G., Thomson, W. H., Mountford, P. J., Burrell, D. N. et al. (1999)
Radiation exposure of the families of outpatients treated with radioiodine (I-131) for hyperthyroidism
Eur. J. Nucl. Med. 26 (7) 682-689.
15. Amundson, S. A., Grace, M. B., McLeland, C. B., Epperly, M. W., Yeager, A., Zhan, Q., Greenberger, J. S., Fornace, A. J. Jr. (2004)
Human In vivo Radiation-Induced Biomarkers: Gene Expression Changes in Radiotherapy Patients
Canc. Res. 64, 6368–6371.
16. Kallberg, A. (2004)
Radiation problems in manned Mars missions
http://www.irf.se/gsst/SpaceEnvironment/Space_Environment_Andreas_Kaellberg.pdf
17. Capizzi, R. L., Oster, W. (2000)
Chemoprotective and radioprotective effects of amifostine: An update of clinical trials
Int. J. Hematol. 72, 425-435.
18. Whitnall, M. H., Wilhelmsen, C. L., McKinney, L., Miner, V., Seed, T. M., Jackson, W. E. (2002)
3rd Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenediol after subcutaneous or oral administration in mice (2002)
Immunopharmacol. Immunotoxicol. 24 (4) 595.
19. Sohns, T. (1998)
The proliferation of weapons of mass destruction: Health risk - an analysis from a medical perspective
In: NBC risks, Current Capabilities and Future Perspectives for Protection, (eds: Sohns, T., Voicu, V. A.) Kluwer Acad. Publ. 1-18.

20. Cordesman, A. H., Burke, A. A. (2001)
 Defending America: Redefining the conceptual borders of homeland defense
 Homeland defense: coping with the threat of indirect, covert, terrorist, and extremist attacks with weapons of mass destruction
 Washington, DC, Center for Strategic and International Studies

21. Jarrett, D. G., Sedlak, R. G., and Dickerson, W. E. (2005)
 Current Status of Treatment of Radiation Injury in the United States
 Paper presented at the NATO Human Factors and Medicine Panel Research Task Group 099
 “Radiation Bioeffects and Countermeasures” meeting, held in Bethesda Maryland, June 21-23 2005.

22. Weiss, J. F. (1997)
 Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage
 Environmental Health Perspectives 105, Suppl. 6. 1473-1478

23. Yarmonenko, S. P. (1988)
 Radiobiology of humans and animals
 Moszkva, Mir Publisher, 298-299.

24. Sztanyik, B. L. (1965)
 Adatok az AET és szerkezeti rokon vegyületek sugárvédő hatásához
 Kandidátusi értekezés

25. Sztanyik, B. L., Várterész, V., Döklen, A., Nádor, K. (1965)
 Studies on the correlation between the chemical structure and radioprotective effect of AET and its cyclic analogues
 In: Prog. Biochem. Pharm. 1 (eds: Paoletti, R. and Vertura, R.) pp. 515-521.
 Washington, Butterworth

26. Sztanyik, B. L., Várterész, V. (1970)
 Radioprotective effect of mixture AET and 5-methoxytryptamine in X-irradiated mice
 In: Radiation Protection and Sensitization (eds.: Moroson, H. L. and Quintiliani, M.) pp. 363-368.
 London, Taylor and Francis Ltd.

27. Sztanyik, B. L., Sántha, A. (1976)
 Synergistic effect of radioprotective substances having different mechanism of action
 In: Modification of Radiosensitivity of Biological Systems,
 Vienna, International Atomic Energy Agency

28. Neta, R. (1990)
 Radioprotection and therapy of radiation injury with cytokines
 Prog. Clin. Biol. Res. 352, 471-478.

29. Neta, R. (1997)
Modulation with cytokines of radiation injury: suggested mechanisms of action
Environmental Health Perspectives 105, Suppl. 6. 1463-1465
30. Köteles, G. J. (2000)
Biological basis of radiation protection: New Aspects*
CEJOEM 6, (2-3) 79-87.
31. Capizzi, RL., Oster, W. (2000)
Chemoprotective and radioprotective effects of amifostine: An update of clinical trials
Int. J. Hematol. 72, 425-435.
32. Santini, V. (2001)
Amifostine: chemotherapeutic and radiotherapeutic protective effects
Expert Opinion on Pharmacotherapy 2, (3) 479-489.
33. Helgestad, J., Storm-Mathisen, I., Lie, S. O. (1986)
Vitamin C and thiol reagents promote the in vitro growth of murine granulocyte/macrophage progenitor cells by neutralizing endogenous inhibitor(s)
Blut 52, (1) 1-8.
34. Kashiwakura, I., Kuwabara, M., Murakami, M., Hayase, Y., Takagi, Y. (1997)
Effects of alpha-phenyl N-tert-butyl nitron, a spin trap reagent, on the proliferation of murine hematopoietic progenitor cells in vitro
Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 98 (1) 67-76.
35. List, A. F., Capizzi, R. L. (1998)
Methods of using aminothiols to promote hematopoietic progenitor cell growth (514/665)
US Patent Issued (1998. December 8.)
36. Pellmar, T. C., Ledney, G. D. (2005)
Combined Injury: Radiation in Combination with Trauma, Infectious Disease, or Chemical Exposures
NATO HFM RTG 099 "Radiation Bioeffects and Countermeasures" 21-23.
37. Fedoročko, P., Brezáni, P., Macková, N. O. (1992)
Radioprotection of Mice by the Bacterial Extract Broncho-Vaxom^R: Haemopoietic Stem Cells and Survival Enhancement
J. Radiat. Biol. 61, (4) 511-518.
38. Fedoročko, P., Macková, N. O. (2002)
Effect of Liposomal Muramyl Tripeptide Phosphatidylethanolamine and Indomethacin on Hematopoietic Recovery in Irradiated Mice
Physiol. Res. 51, 511-521.
39. Patchen, M. L., DiLuzio, N. R., Jacques, P., McVittie, T. J. (1984)
Soluble polyglycans enhance recovery from cobalt-60--induced hemopoietic injury
J. Biol. Response Mod. 3 (6) 627-33.

40. Halaas, W., Olsen, M., Veiby, O. P., Lovhaug, D., Skjåk-Braek, G., Vik, R., Espevik, T. (1997)
Mannuronan Enhances Survival of Lethally Irradiated Mice and Stimulates Murine Haematopoiesis In Vitro
Scand. J. Immunol. 46 (4) 358.
41. Medical Management of Radiological Casualties (2003)
Bethesda, Armed Forces Radiobiology Research Institute
AmedP7 (STANAG 2873)
42. Jelentés a magyarországi kábítószerhelyzetről (2005)
Ifjúsági és Családügyi Minisztérium szakmai kiadványsorozata
(szerk.: Borsi, É., Portörő, P., Felvinczi, K.)
43. Jelentés a magyarországi kábítószerhelyzetről (2002)
Ifjúsági és Családügyi Minisztérium szakmai kiadványsorozata
(szerk.: Ritter, I., Topolánszky, Á.)
44. The Problem of Chemical and Biological Warfare (1971)
International Peace Research Institute (Stockholm) Vol. 1:
The Rise of CB Weapons. Humanities Press, New York
45. Kovács, T. (2002)
Új kockázatok és kihívások
Bolyai Szemle 11, (3) 114-134.
46. Lits, G. (2005)
ABV fenyegetettség napjainkban
Hadtudomány 15, (2) 123-130.
47. Canadian Security Intelligence Service Report (1999)
Chemical, Biological, Radiological and Nuclear (CBRN) Terrorism
48. Simon, Á., (1990)
Mérgező-, gyújtó- és ködösítő anyagok
Bolyai János Katonai Műszaki Főiskola, Tankönyv.
49. Nagymajtényi, L., Molnár, Zs., Lorencz, R., Dési, I. (1992)
Szerves foszfátok és antidótumaik hatásai a központi idegrendszer spontán és kiváltott elektromos tevékenységére állatkísérletben
Egészségtudomány 36 (2) 193-202.
50. Papirmeister, B., Feister, A. J., Robinson, S. I., Ford, R. D. (1991)
Medical Defense against Mustard Gas: Toxic Mechanisms and Pharmacological Implications
Boca Raton, CRC Press

51. Eldad, A., Weinberg, A., Breiterman, S., Chaouat, M., Palanker, D., Ben-Bassat, H. (1998)
Early nonsurgical removal of chemically injured tissue enhances wound healing in partial thickness burns
Burns 24, 166-172.
52. Clark, R. A. F. (1996)
Wound repair: overview and general consideration
In: The molecular and cellular biology of wound repair (eds: Clark, R. A. F.)
Plenum pp. 3-50.
53. Ni Choileain, N., Redmond, H. P. (2006)
The immunological consequences of injury
Surgeon 4 (1) 23-31.
54. Keel, M., Trentz, O. (2006)
Pathophysiology of polytrauma
Injury 36 (6) 691-709.
55. Rixen, D., Siegel, J. H., Friedman, H. P. (1996)
"Sepsis/SIRS," physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness
J. Trauma. 41 (4) 581-598.
56. Marsh, R., Nadel, E. S., Brown, D. F. (2005)
Multisystem organ failure
J. Emerg. Med. 29 (3) 331-334.
57. Angele, M. K., Chaudry, I. H. (2005)
Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches
Langenbecks Arch. Surg. 39 (4) 333-341.
58. Asano, G., Takashi, E., Ishiwata, T., Onda, M., Yokoyama, M., Naito, Z., Ashraf, M., Sugisaki, Y. (2003)
Pathogenesis and protection of ischemia and reperfusion injury in myocardium
J. Nippon. Med. Sch. 70 (5) 384-392.
59. Jancso, G., Lantos, J., Borsiczky, B., Szanto, Z., Roth, E. (2004)
Dynamism of NF-kappaB and AP-1 activation in the signal transduction of ischaemic myocardial preconditioning
Eur. Surg. Res. 36 (3) 129-135.
60. Ananthakrishnan, R., Hallam, K., Li, Q., Ramasamy, R. (2005)
JAK-STAT pathway in cardiac ischemic stress
Vascul Pharmacol. 43 (5) 353-356.

61. Chamoun, F., Burne, M., O'Donnell, M., Rabb, H. (2000)
Pathophysiologic role of selectins and their ligands in ischaemia reperfusion injury
Frontiers in Bioscience (5) E103-109.
62. Pudil, R., Pidrman, V., Krejsek, J., Gregor, J., Tichy, M., Andrys, C., Drahosova, M. (1999)
Cytokines and adhesion molecules in the course of acute myocardial infarction
Clin. Chim. Acta. 280 (1-2) 127-134.
63. Tanaka, M., Mokhtari, G. K., Terry, R. D., Balsam, L. B., Lee, K. H., Kofidis, T., Tsao, P. S., Robbins, R. (2004)
Overexpression of human copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) suppresses ischemia-reperfusion injury and subsequent development of graft coronary artery disease in murine cardiac grafts
Circulation 110 (11. suppl. 1) II 200-206.
64. De Silva, R., Dunning, J., Trull, A., Vuylsteke, A. (2003)
A Review of Ischaemia-Reperfusion Injury in the Cardiorespiratory System
Ann. Card. Anaesth. 6, 126-131.
65. Halter, J., Steinberg, J., Fink, G., Lutz, C., Picone, A., Maybury, R., Fedors, N., DiRocco, J., Lee, H. M., Nieman, G. (2005)
Evidence of systemic cytokine release in patients undergoing cardiopulmonary bypass
J. Extra. Corpor. Technol. 37 (3) 272-277.
66. Frangogiannis, N. G., Smith, C. W., Entman, M. L. (2002)
The inflammatory response in myocardial infarction
Cardiovasc. Res. 53 (1) 31-47.
67. Saeed, S. A., Waqar, M. A., Zubairi, A. J., Bhurgri, H., Khan, A., Gowani, S. A. S., Waqar, S. N., Choudhary, M. I., Jalil, S., Zaidi, A. H., Ara, I. (2005)
Myocardial Ischaemia and Reperfusion Injury: Reactive Oxygen Species and the Role of neutrophil
JCPSP 15 (8) 507-514.
68. Lucchesi, B. R., Romson, J. L., Jolly, S. R. (1984)
Do leukocytes influence infarct size?
In: *Therapeutic approaches to myocardial infarct size limitation* (eds: Hearse, D. J., Yellon, D.M.)
Raven press 219-248.
69. Colagrande, L., Formica, F., Porta, F., Brustia, M., Avalli, L., Sangalli, F., Muratore, M., Paolini, G. (2005)
L-arginine effects on myocardial stress in cardiac surgery: preliminary results
Ital. Heart. J. 6 (11) 904-910.

70. Cornwell, E. E., Velmahos, G. C., Berne, T. V., Murray, J. A., Chahwan, S., Asensio, J., Demetriades, D. (1998)
The fate of colonic suture lines in high-risk trauma patients: a prospective analysis
J. Am. Coll. Surg. 187 (1) 58-63.
71. Ivatury, R. R., Gaudino, J., Nallathambi, M. N., Simon, R. J., Kazigo, Z. J., Stahl, W. M. (1993)
Definitive treatment of colon injuries: a prospective study
Am Surg. 59 (1) 43-49.
72. Tulchinsky, H., Keidar, A., Goldman, G., Klausner, J. M., Rabau, M. (2005)
Surgical treatment and long-term outcome of patients with familial adenomatous polyposis: 16 years experience at the Tel Aviv Sourasky Medical Center
Isr. Med. Assoc J. 7 (2) 82-85.
73. Wehrli, H., Koch, R., Akovbiantz, A. (1989)
Experiences with 169 mechanical colorectal anastomoses (1981-1984)
Helv. Chir. Acta. 55 (5) 649-654.
74. Ansari, M. Z., Collopy, B. T., Hart, W. G., Carson, N. J., Chandraraj, E. J. (2000)
In-hospital mortality and associated complications after bowel surgery in Victorian public hospitals
Aust. N. Z. J. Surg. 70 (1) 6-10.
75. Khoury, G. A., Waxman, B. P. (1983)
Large bowel anastomoses. 1. The healing processes and sutured anastomoses
Br. J. Surg. 70, 61-63.
76. Chowcat, N. L., Savage, F. I., Lewin, M. R., Boulos, P. B. (1990)
Direct measurement of collagenase in colonic anastomosis
Br. J. Surg 77, 1284-1287.
77. Irvin, T. T., Hunt, T. K. (1974)
Reappraisal of the healing process of anastomosis of the colon
Surg. Gynec. Obstet. 138, 741-750.
78. Stumpf, M., Klinge, U., Wilms, A., Zabrocki, R., Rosch, R., Junge, K., Krones, C., Schumpelick, V. (2005)
Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery
Surgery 137 (2) 229-234.
79. Wagner, O. J., Egger, B. (2003)
Influential factors in anastomosis healing
Swiss. Surg. 9 (3) 105-113.
80. Vignali, A., Gianotti, L., Braga, M., Radaelli, G., Malvezzi, L., DiCarlo V. (2000)
Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak
Dis. Colon. Rectum. 43 (1) 76-82.

81. Patricio, J., Bernades, A., Nuno, D., Falcao, F., Silveira, L. (1988)
Surgical anatomy of the arterial blood-supply of the human rectum
Surg. Radiol. Anat. 10 (1) 71-75.
82. Boogaerts, M. A., Malbrain, S., Meeus, P., van Hove, L., Verhoef, G. E. (1990)
In vitro modulation of normal and diseased human neutrophil function by pentoxifylline
Blut 61 (2-3) 60-65.
83. Cummings, D. M., Ballas, S. K. (1990)
Effects of pentoxifylline and metabolite on red blood cell deformability as measured by ektacytometry
Angiology 41 (2) 118-123.
84. Frampton, J. E., Brogden, R. N. (1995)
Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders
Drugs Aging 7 (6) 480-503.
85. Yeomans, N. D., Lanas, A. I., Talley, N. J., Thomson, A. B., Daneshjoo, R., Eriksson, B., Appelman-Eszczuk, S., Langstrom, G., Naesdal, J., Serrano, P., Singh, M., Skelly, M. M., Hawkey, C. J. (2005)
Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin
Aliment. Pharmacol. Ther. 22 (9) 795-801.
86. Gudis, K., Sakamoto, C. (2005)
The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection
Dig. Dis. Sci. 50 (1) 16-23.
87. Niv, Y., Battler, A., Abuksis, G., Gal, E., Sapoznikov, B., Vilkin, A. (2005)
Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers
Dig. Dis. Sci. 50 (1) 78-80.
88. Daley, J. M., Reichner, J. S., Mahoney, E. J., Manfield, L., Henry, W.L. Jr, Mastrofrancesco, B., Albina, J. E. (2005)
Modulation of macrophage phenotype by soluble product(s) released from neutrophils
J. Immunol. 174 (4) 2265-2272.
89. Idball, J. G. (2005)
Inflammatory processes in muscle injury and repair
Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 288 (2) 345-353.
90. Dovi, J. V., Szpaderska, A. M., DiPietro, L. A. (2004)
Neutrophil function in the healing wound: adding insult to injury?
Thromb Haemost. 92 (2) 275-280.

91. Guichard, C., Pedruzzi, E., Dewas, C., Fay, M., Pouzet, C., Bens, M., Vandewalle, A., Ogier-Denis, E., Gougerot-Pocidalo, M. A., Elbim, C. (2005)
Interleukin-8-induced priming of neutrophil oxidative burst requires sequential recruitment of NADPH oxidase components into lipid rafts
J. Biol. Chem. 280 (44) 37021-37032.
92. van Leeuwen, H. J., van Der Tol, M., van Strijp, J. A., Verhoef, J., van Kessel, K. P. (2005)
The role of tumour necrosis factor in the kinetics of lipopolysaccharide-mediated neutrophil priming in whole blood
Clin. Exp. Immunol. 140 (1) 65-72.
93. Wyman, T. H., Bjornsen, A. J., Elzi, D. J., Smith, C. W., England, K. M., Kelher, M., Silliman, C. C. (2002)
A two-insult in vitro model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release
Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 283 (6) 1592-1603.
94. Zallen, G., Moore, E. E., Johnson, J. L., Tamura, D. Y., Aiboshi, J., Biffl, W. L., Silliman, C. C. (1999)
Circulating postinjury neutrophils are primed for the release of proinflammatory cytokines.
J. Trauma. 46 (1) 42-48.
95. Holland, J., Carey, M., Hughes, N., Sweeney, K., Byrne, P. J., Healy, M., Ravi, N., Reynolds, J. V. (2005)
Intraoperative splanchnic hypoperfusion, increased intestinal permeability, down-regulation of monocyte class II major histocompatibility complex expression, exaggerated acute phase response, and sepsis
Am. J. Surg. 190 (3) 393-400.
96. Oczenski, W., Krenn, H., Jilch, R., Watzka, H., Waldenberger, F., Koller, U., Schwarz, S., Fitzgerald, R. D. (2003)
HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery
Intensive Care Med. 29 (8) 1253-1257.
97. Cheadle, W. G., Mercer-Jones, M., Heinzelmann, M., Polk, H. C. Jr. (1996)
Sepsis and septic complications in the surgical patient: who is at risk?
Shock 6 (1) 6-9.
98. Gessler, P., Pretre, R., Burki, C., Rousson, V., Frey, B., Nadal, D. (2005)
Monocyte function-associated antigen expression during and after pediatric cardiac surgery
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 130 (1) 54-60.
99. Flohe, S., Lendemans, S., Schade, F. U., Kreuzfelder, E., Waydhas, C. (2004)
Influence of surgical intervention in the immune response of severely injured patients
Intensive Care Med. 30 (1) 96-102.

- 100.de Metz, J., Romijn, J. A., Endert, E., Ackermans, M. T., Weverling, G. J., Busch, O. R., de Wit, L. T., Gouma, D. J., ten Berge, I. J., Sauerwein, H. P. (2004)
Interferon-gamma increases monocyte HLA-DR expression without effects on glucose and fat metabolism in postoperative patients
J. Appl. Physiol. 96 (2) 597-603.

**Dr. Fűrész József folyóiratcikkei, könyvrészletei 1980 és 1993 között
a kandidátusi disszertáció benyújtásáig (1– 24.)**

1. Budavári, I., Hopp, L., Fűrész, J., Woldemaren, G., Horváth, J. (1980)
N-acetulneuraminic acid content of blood-cells in inflammation
Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae, 56 (1) 104-105.
2. Fűrész, J., Budavári, I., Hopp, L. (1981)
Egyszerű eszköz a sejtek felszíni töltésének meghatározására
Kísérletes Orvostudomány 33, 614-621.
3. Fűrész, J., Kovács, P. (1982)
Granulociták felszíni töltésének változása experimetriális gyulladásban
A XV. Országos TDK nivódíjas pályamunkái 4. köt., 238-241.
4. Budavári, I., Fodor, J., Dubecz, S., Fűrész, J. (1983)
The role of leukocytes in the of serum acut-phase reaction accompanying
inflammatory reactions
Acta Physiologica Hungarica 61, 123-129.
5. Gonda, F., Nádas, I., Fűrész, J. (1983)
Bal pitvari myxoma felismerése 2 dimenziós sector echocardiographiás módszerrel
Orvos Hetilap 124 (52) 3177-3180.
6. Budavári, I., Anderlik, P., Bános, Zs., Fűrész, J., Szeri, I. (1985)
Inflammatory reaction in germfree mice
Acta Microbiologica Hungarica 32, 215-220.
7. Budavári, I., Anderlik, P., Bános, Zs., Fűrész, J., Szeri, I. (1985)
A gyulladásos reakció néhány paraméterének vizsgálata csíramentes egereken
Kísérletes Orvostudomány 37, 350-355.
8. Fűrész J., Pál, K., Budavári, I., Lapis, K. (1985)
The physico-chemical properties of tumor cells with different metastatic potential
Neoplasma 32, 689-694.
9. Budavári, I., Schweitzer, K., Gyires, K., Nánási, Á., Fűrész, J., Benkő Gy. (1985)
Anti-inflammatory effects of several exogenous and endogenous antioxidants
In: *Proc. 4. Cong. Hung. Pharmacol. Soc. Budapest* 3. vol, 533-538.
10. Fűrész, J., Budavári, I., Schweitzer, K., Pál, K., Lapis, K. (1986)
Polimorfonukleáris granulocita-tumorsejt interakció hatása az aktív oxigéngyök
produkcióra
Honvéddorvos 38, (4) 251-257.
11. Fűrész, J., Schweitzer, K., Gelencsér, F. (1987)
A sejtelektroforezis alkalmazása a sejtfelszín poláros csoportjainak vizsgálatára
Kórház és Orvostechika 25, 86-90.

12. Török, J., Szűcs, A., Fűrész, J., Gelencsér, F. (1987)
Plazma fibronectin szintek változása égési sérülések után
Laboratóriumi Diagnosztika 14 (2) 41.
13. Schweitzer, K., Fűrész, J., Gelencsér, F. (1988)
Radioprotektív vegyületek hatása az ionizáló sugárzás által kiváltott NBT-redukcióra
Honvédorvos 40 (4) 285-292.
14. Fűrész, J., Schweitzer, K., Varga, O., Gelencsér, F. (1989)
Radioprotektív vegyületek H_2O_2 elimináló képességének vizsgálata luminol dependens kemilumineszcenciával
Honvédorvos 41 (3) 205-212.
15. Szlávik, M., Fűrész, J., Bodó, Gy. (1989)
Allergiás náthában a szérum össz-IgE és a specifikus-IgE szintjének összehasonlítása a bőrpróba eredményével
Medicina Thoracalis 42 (12) 559-563.
16. Szlávik, M., Fűrész, J., Bodó Gy. (1990)
Szérum össz-IgE vizsgálat allergiás rhinitisben és orr-polyposisban
Fül-Orr-Gégegyógyászat 36, 155-160.
17. Fűrész, J., Schweitzer, K., Gyűszű, K., Gelencsér, F. (1990)
Effects of ionizing radiation, H_2O_2 and S-2-aminoethyl isothioronium bromide HBR on the surface of red blood cells
in: Radicals, ions and tissue damage (eds: Matkovics, B. et al.) Akadémia Kiadó Budapest, pp. 87-93.
18. Schweitzer, K., Fűrész, J., Gelencsér, F. (1990)
Effects of SH-containing radioprotectors related to cysteamine on several experimental ulcer-models in rats.
in Radicals, ions and tissue damage (eds: Matkovics, B. et al.) Akadémia Kiadó Budapest, pp. 231-236.
19. Schweitzer, K., Karabélyos, Cs., Fűrész, J., Wolf, I. (1991)
Glutation és radioprotektív aminosavak vegyületek enzimikus és nem-enzimikus oxidációjának összehasonlító vizsgálata
Honvédorvos 43 (1) 61-72.
20. Fűrész, J., Dezsőfy, f., Liptay, L., Pállinger, É., Schweitzer, K. (1992)
Granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor szubkután adagolásának hatása a perifériás vér polimorfonukleáris granulocitákra
Honvédorvos 44 (2) 143-157
21. Ender, F., Fűrész, J., Pittner, J., Rosivall, L. (1993)
Szabadgyök reakciók jelentősége sebészeti kórképekben
I. A szabadgyökök és a granulocita makrofág rendszer szerepe a szöveti károsodások kialakulásában
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 23, 3-18.

22. Ender, F., Fűrész, J., Pittner, J., Rosivall, L. (1993)
A szabadgyök reakciók jelentősége sebészeti kórképekben
II. Klinikai vonatkozások
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 23, 81-93.
23. Fűrész, J., Schweitzer, K., Pállinger, É., Lakatos, Zs., Hideg, J. (1993)
A polimorfonukleáris-leukociták (PMNL) és a monocita-makrofág rendszer szerepe a szöveti sérülésekben
Honvéddorvos 45, (2) 158-165.
24. Schweitzer, K., Fűrész, J., Pállinger, É., Lakatos, Zs., Tóth, Z. (1993)
A szérumban lipoprotein elektroforézis jelentősége az atherogenitás korai felismerésében
Honvéddorvos 45, (3) 210-221.

**Dr. Fűrész József folyóiratcikkei, könyvrészletei 1993-tól
a kandidátusi disszertáció benyújtása után (25–81.)**

25. Fűrész, J., Fent, J., Schweitzer, K., Lakatos, Zs., Pállinger, É., Hideg, J. (1993)
A tumor markerek klinikai jelentősége
Honvéddorvos 45, (4) 294-303.
26. Fekete, L., Gelencsér, F., Orgován, Gy., Kovács, G. Cs., Fűrész, J., Tóth, Z. (1994)
Prognosztikai faktorok akut pancreatitisben
Honvéddorvos 46, (3) 170-184.
27. Pállinger, É., Pálincás, A., Schweitzer, K., Lakatos, Zs., Mátyus, M., Fűrész, J. (1994)
Hemodialízis hatása a granulocyták szabadgyök termelésére
Honvéddorvos 46, (4) 246-256.
28. Liptay, L., Fűrész, J., Pállinger, É., Rischák, K., Schweitzer, K., Szollár, L. (1995)
Experience in GM-CSF (Leukomax) therapy of granulocytopenias occurring after combined chemotherapy
in: Proceedings of 22. Congress of the International Society of Internal Medicine (eds: Varró, V., and de Chatel, R.) Monduzzi Ed. S.p.A., Bologna, Italy 771-776.
29. Lakatos, S., Fűrész, J., Pállinger, É., Rischák, K., Schweitzer, K., Szollár, L. (1995)
Noncovalent interactions in maintaining the native structure of low density lipoprotein
Biochimica Biophysica Research Communication 216, 414-421.
30. Jeney, A., Kovalszky, I., Raso, E., Durand, R. E., Fűrész, J., Lapis, K. (1995)
The biological activity of cisplatin and dibromdulcitol in combination therapy
British Journal of Cancer 71 (2) 317-321.
31. Kovács, G., Schweitzer, K., Fűrész, J. (1995)
Bipoláris affektív betegek vörösvérsejt szuperoxid dizmutáz (SOD) enzim aktivitásának vizsgálata
Honvéddorvos 47, (1) 105-111.

32. Zsíros, L., Gachályi, A., Horváth, Gy., Fűrész, J., Schweitzer, K. (1996)
Az ionizáló sugárzás és a lőtt sérülések együttes hatásának vizsgálata sertéseken
Honvédorvos 48 (3) 200-207.
33. Schweitzer, K., Ender, F., Pittner, J., Fűrész, J. (1997)
The trental treatment prevents the reduction of superoxide dismutase enzyme (SOD) activity in rats after colon surgery
Acta Chirurgica Hungarica 36, 323-325.
34. Schweitzer, K., Ender, F., Pittner, J., Fűrész, J. (1997)
A Trental hatásának vizsgálata a szuperoxid dizmutáz enzim (SOD) aktivitásra vastagbél műtött patkányokban
Honvédorvos 49 (2) 122-129.
35. Gachályi, A., Fűrész, J., Boldis, O., Lukács, S., Némethné, K. N., Németh, A. (1998)
A kábítószer fogyasztás veszélye a Magyar Honvédség személyi állományának körében
Honvédorvos 50 (2) 135-143.
36. Fűrész, J., Hideg, J., Svéd, L., Vámos, L. (1998)
Az oktatás és a képzés helye, szerepe a Magyar Honvédegeszségügy stratégiai koncepciójában
Honvédorvos 50 (4) 300-310.
37. Kiss, M., Liptay, L., Takács, P., Fűrész, J. (1998)
Nagy dózisú methothrexat-kezeléssel szerzett tapasztalataink malignus hematológiai rendszerbetegségekben
Magyar Belorvosi Archívum 3, suppl. 257.
38. Kovács, G. Cs., Fűrész, J., Fekete, L., Záborszky, Z., Orgován, Gy., Regöly-Mérei, J. (1998)
Intramucosalis pH mérések prognosztikai értéke akut pancreatitisben
Honvédorvos 50 (3) 165-177.
39. Liptay, L., Fűrész, J., Kádár, K., Pállinger, É., Kolozsvári, F. (1999)
A citokinek szerepe a kemoterapiás kezeléseket követően fellépő neutropeniás fertőzések kezelésében
Infektológiai és Klinikai Mikrobiológia 6 (1) 41-45.
40. Liptay, L., Fűrész, J., Kádár, K., Pállinger, É., Kolozsvári, F. (1999)
A citokinek szerepe a kemoterapiás kezeléseket követően fellépő neutropeniás fertőzések kezelésében
Kórház 7 (12) 6-8.
41. Regöly-Mérei, J., Orgován, Gy., Kovács, G. Cs., Fűrész, J. (1999)
Az akut pancreatitis pathomechanizmusának komplex vizsgálata
Magyar Sebészet 52, (4) 218/74.

42. Schweitzer, K., Fűrész, J., Lakatos, Zs., Kovács, G. Cs., Regöly-Mérei, J. (1999)
Trombocita aggregáció és ATP release vizsgálata akut pancreatitis korai szakaszában
Magyar Sebészet 52, (4) 227/81.
43. Veszely, G., Regöly-Mérei, J., Kovács, G. Cs., Pap, G., Fűrész, J. (1999)
TNF-alfa szint változásának követése akut pancreatitisben szenvedő betegeken
Magyar Sebészet 52, (4) 227/109.
44. Zsíros, L., Fűrész, J., Gachályi, A., Hábel, T. (1999)
Modern lőfegyverek okozta lövési sérülések
Magyar Traumatológia Ortopédia 42, suppl. 1, (Pécs) 65-67.
45. Pap, G., Hamar, J., Horkay, B., Nagy, L., Fűrész, J. (1999)
Multiplex traumán átesett betegek véréből szeparált neutrofil granulociták (PMNL)
fagocita funkciójának követéses vizsgálata és a funkció sejtkoncentráció függése
Magyar Traumatológia Ortopédia 42, suppl. 1, (Pécs) 145-148.
46. Kovács, G. Cs., Fűrész, J., Fekete, L., Záborszky, Z., Orgován, Gy., Kollár, E.,
Regöly-Mérei, J. (1999)
Számított intramucosalis pH-változások a gyomorban az akut pancreatitis kezdeti
szakaszában
Orvosi Hetilap 140 (17) 941-945.
47. Simon, L., Ujszászy, T., Fűrész, J., (1999)
Seroprevalence of Helicobacter Pylori IN 19-23-year old Hungarian Male Army
Recruits: Epidemiological and Prognostic Conclusions
Gut, 45, (suppl. 111) A44.
48. Veszely, G., Fűrész, J., Horkay, B., Bencsáth, M., Falus, A. (1999)
Az intracelluláris hisztamin befolyásolja a granulopoézist
Honvéddorvos 51 (3) 149-156.
49. Horkay, B., Fűrész, J., Kovács, G. Cs., Orgován, Gy., Fent, J., Lakatos Zs., Pap, G.,
Regöly-Mérei, J. (2000)
Cytokine gene expression in mononuclear cells in acute pancreatitis
Zeitschrift für Gastroenterologie 38, 379-431.
50. Haak-Frendscho, M., Darvas, Zs., Hegyesi, H., Kárpáti, S., Hoffman, R. L., László,
V., Bencsáth, M., Szalai, Cs., Fűrész, J., Timár, J., Bata-Csörgő, Zs., Szabad, G.,
Pivarcsi, A., Pállinger, É., Kemény, L., Horváth, A., Dobozy, A., Falus, A. (2000)
Histidine Decarboxylase Expression in Human Melanoma
Journal of Investigative Dermatology 115, 345-352.
51. Gachályi, A., Naményi, J., Gyulai, G., Némethné, K. N., Fűrész, J. (2000)
A személyi radiotoxikológiai egységkészlet alkalmazásának lehetőségei I.
Különböző típusú dekontamináló vegyületek hatása az akut radioizotópos belső
szennyeződések kezelésére
Honvéddorvos 52 (3-4) 145-157.

52. Gachályi, A., Mátyus, M., Kocsis, Gy., Némethné, K. N., Boldis, O., Fűrész, J. (2001)
Mérgező vegyi harcanyagok felosztása, fajtái, fizikai és kémiai jellemzői
Honvédorvos 53 (3-4) 160-169.
53. Gachályi, A., Mátyus, M., Kocsis, Gy., Némethné, K. N., Fűrész, J. (2001)
A személyi radiotoxikológiai egységkészlet alkalmazásának lehetőségei 2.
Különböző típusú dekorporáló vegyületek hatása az akut radioizotópos belső szennyeződések kezelésére
Honvédorvos 53 (1-2) 145-157.
54. Regöly-Mérei, J., Kovács, G. Cs., Orgován, Gy., Irtó, I., Fent, J., Horkay B., Lakatos, Zs., Nagy-Dani, É., Németh, K., Papp, G., Schweitzer, K., Veszely, G., Fűrész, J. (2001)
A monocita/limfocita rendszer és az endogén mediátorok szerepe az akut pancreatitis súlyosságának és szeptikus szövödményeinek kialakulásában
Magyar Sebészet 54, 273-281.
55. Radák, Zs., Taylor, A. W., Sasvári, M., Ohno, H., Horkay, B., Fűrész, J., Gaál, D., Kanel, T. (2001)
Telomerase activity is not altered by regular strenuous exercise in skeletal muscle or by sarcoma in liver of rats
Redox Report 6 (2) 100-103.
56. Németh, K., Fűrész, J., Adorjáni, E., Csekő, C., Bielik, H., Lakatos, S. (2001)
fMLP-induced respiratory burst and the intracellular Ca^{2+} signal are not interrelated in neutrophils
Hematologia 31, (2) 111-123.
57. Németh, K., Fűrész, J., Adorjáni, E., Csekő, Cs., Bielik, H., Lakatos, Zs. (2001)
Azurophil granules are heterogeneous with respect to mobilization induced by different concentrations of FMLP
Haematologia 31 (3) 181-189.
58. Maglics, Sz., Fűrész, J. (2001)
Az orr- és melléküreg polipózis etiopatogenezisének néhány aspektusa
Fül-, Orr-, Gégegyógyászat 47 (3) 45-50.
59. Ender, F., Labancz, T., Furka, I., Gamal, E. M., Fűrész, J., Risvall, L. (2001)
Effect of pentoxifylline on the healing of experimental anastomosis of the left colon in rats
Magyar Sebészet 54 (3) 185-190.
60. Veszely, G., Fűrész, J., Pállinger, É., Horkay, B., Falus, A. (2002)
Effect of Alpha-FMH and DPPE on Colony-forming Properties of Human Peripheral Progenitor Cells
Current Medicinal Chemistry 9, 1349-1357.

61. Fűrész, J., Gachályi, A. (2002)
A kábítószer kimutatására szolgáló objektív laboratóriumi eljárások
Családorvosi Fórum (1) 25-28.
62. Németh, K., Fűrész, J., Csikor, K., Schweitzer, K., Lakatos, S. (2002)
Luminol-dependent chemiluminescence is related to the extracellularly released reactive oxygen intermediates in the case of rat neutrophils activated by formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine
Haematologia 31 (4) 277-285.
63. Fent, J., Veszely, G., Fűrész, J. (2003)
Sejtfelszíni markerek és citokin termelés vizsgálata a dendritikus sejtek érése során
Honvédorvos 55 (1-2) 59-77.
64. Boldis, O., Kocsis, Gy., Gachályi, A., Fűrész, J. (2003)
Gas Chromatography-Mass Spectrometry Single Ion Monitoring Measurement of 11-Nor- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Carboxylic Acid in Urine
Journal of Chromatographic Science, Vol. 41. (4) 190-194.
65. Bagó, A., Schweitzer, K., Kis, M., Fűrész, J., Vajda, E., Baló-Banga, J. M. (2003)
Myeloma multiplex szokásos terápiával nem befolyásolható lábszárfekély hátterében
Orvosi Hetilap 144 (37) 1829-1832.
66. Hamar, J., Rácz, I., Ciy, M., Lojek, A., Pállinger, É., Fűrész, J. (2003)
Time course of leukocyte response and free radical release in an early reperfusion injury of the superior mesenteric artery
Physiology Research 52 (4) 417-423.
67. Karvaly, G., Halász, L., Fűrész, J., Solymosi, J. (2003)
Szaddam Hussein vegyi fegyverei
Hadtudomány XIII (3-4) 36-45.
68. Nagy, G. R., Ban, Z., Sipos, F., Fent, J., Oroszné Nagy, J., Beke, A., Fűrész, J., Papp, Z. (2004)
Első lépéseink a magzati sejtek anyai keringésből történő kimutatásában
Orvosi Hetilap 145 (44) 2231-2236.
69. Fűrész, J., Kocsis, Gy., Gachályi, A., Karvaly, G., Boldis, O. (2004)
Mass selective detection of amphetamine, methamphetamine, and related compounds in urine
Journal of Chromatographic Science 42 (5) 259-262.
70. Fűrész, J., Lakatos, S., Németh, K., Fritz, P., Simon, L., Kacserka, K. (2004)
The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infections among young recruits during service in the Hungarian Army
Helicobacter 9 (1) 77-80.

71. Karvaly, G., Fűrész, J., Gachályi, A., Mátyus, M., Farkas, R., Kocsis, Gy., Némethné, K. N., Boldis, O. (2004)
Egyéni mentesítés enzimek alkalmazásával mérgező harcanyagokkal szembeni expozíciót követően
Honvéddorvos 56 (3-4) 315-326.
72. Mátyus, M., Gachályi, A., Kocsis, Gy., Némethné, K. N., Boldis, O., Fűrész, J. (2004)
Kábítószer fogyasztás mérése a Magyar Honvédség állományánál: Múlt, jelen, jövő
Honvéddorvos 56 (3-4) 327-334.
73. Bagó, A., Schweitzer, K., Kiss, M., Fűrész, J., Vajda, A., Baló-Banga, J. M. (2005)
Therapy-resistant leg ulcer caused by multiple myeloma
Journal European Academy of Dermatology and Venereology 19 (5) 647-648.
74. Turchányi, B., Tóth, B., Rácz, I., Vendég, Z., Fűrész, J., Hamar, J. (2005)
Ischemia Reperfusion Injury of the Skeletal Muscle after Selective Deafferentation
Physiology Research 54, 25-31.
75. Karvaly, G., Gachályi, A., Fűrész, J. (2005)
Quantitative analysis of the sulfur mustard hydrolysis product thiodiglycol (2,2'-sulfobisthanol) in In Vivo microdialysates using gas chromatography coupled with pulsed flame photometric detection
Journal of Chromatographic Science 43 (6) 319-323.
76. Veszely, G., Fent, J., Pós, Z., Fűrész, J. (2005)
Gyors érlelésű dendritikus sejtek jellemzése és szerepük a sürgősségi immunizálásban
Honvéddorvos 57 (1-2) 69-86.
77. Lippai, G., Lakatos, Zs., Veszely, G., Bartók, K., Dékány, K., Mármárosi, I., Szentkereszty, B., Fűrész, J., Schandl, L. (2005)
Coeliakia és az egyes táplálékokkal szembeni immunreakciók
Honvéddorvos 57 (3-4) 164-171
78. Mátyus M., Kocsis Gy., Némethné K.N., Boldis O., Gachályi A., Fűrész J. (2005)
Az ópiátok differenciál diagnosztikája
Honvéddorvos 57 (3-4) 164-171
79. Pap G., Fűrész J., Fent J, Kovacs G.C., Nagy L., Hamar J. (2006)
Self-regulation of neutrophils during phagocytosis is modified after severe tissue injury
Int J Mol Med. 17 (4) 649-54.
80. Lakatos Zs., Sántha G., Fent J., Fűrész J. (2006)
Biomolekulák kölcsönhatásának vizsgálata SPR bioszenzorok alkalmazásával
Honvéddorvos 58 (3-4) 222-231.

81. Kovacs, G. C., Telek, G., Hamar, J., Fűrész, J., Regöly-Merei, J. (2006)
Prolonged intestinal mucosal acidosis is associated with multiple organ failure in human acute pancreatitis: gastric tonometry revisited.
World J Gastroenterol. 12 (30) 4892-4896.

Könyvrészletek

1. Liptay, L., Fűrész, J., Kádár, K., Pállinger, É., Kolozsvári, F. (1999)
A citokinek szerepe az akut sugárbetegség során és a kemoterápiás kezeléseket követően fellépő neutropéniás fertőzések kezelésében
Centenárium Tudományos Kötet 1899-1999, 83-91.
2. Fűrész, J., Nyíri, É. (1999)
Magyar Honvédség Egészségvédelmi Intézet Tudományos Könyvtár
Honvédkórház Kórház történet Jubileumi Emlékkönyv 1899-1999, 197-201.
3. Fűrész, J. (1999)
Az oktatás és képzés helye, szerepe a Magyar Honvédegeszségügy stratégiai koncepciójában
In: Az MH új egészségügyi doktrínája (az MH OTT külön kiadványa) 1999, 1-15.
4. Fűrész, J., Gachályi, A.
Az objektív kimutatási eljárások helye és szerepe a drogfogyasztás megelőzésében és visszaszorításában
In: A kábítószerkérdés orvosi, jogi és társadalmi vonatkozásai (4. fejezet) 2000, 189-203.
5. Fűrész, J., Halász, E., Nagy, Á., Fűrész, A., Veszely, G., Lakatos, Zs., Fent, J., Horváth, Gy., Véghelyi, T., Gyulai, G., Nagy, L.
Deployable (molecular) Biological Laboratory: Concept & Reality
In: Radiation Inactivation of Bioterrorism Agents, Eds: L. G. Gázsó and C. C. Ponta
IOS Press, 2005, 109-114.

Egyetemi oktatási anyag

1. Fűrész, J.
A monocyta-lymphocita rendszer (4. fejezet)
Kórélettani jegyzet: SOTE (1996–2005 között évente kiadva)

Tanulmányok

1. Horváth, Gy., Fűrész, J. (1997)
A kémiai sugárvédelem jelentősége napjainkban (HM)
2. Fűrész, J., Berencsi, Gy., Rétfalvi, T., Faludi, G., Rókusz, L., Horkay, B., Huszár, A. (1999)
Védelmi szempontból fontos biológiai ágensek sürgősségi kimutatására alkalmas, a humán erőforrás védelmét szolgáló laboratórium kialakítását célzó tanulmány
Szerk.: Fűrész, J. (HM TH)
3. Fent, J., Fűrész, J. (2005)
Mikrogyöngyök immunológiai alkalmazása áramlási citometriával
(HM OTT)
4. Fűrész, J. (2005)
A védelem-egészségügyi kutatások helye és szerepe az átalakuló Magyar Honvédség képességfejlesztésében
(HM OTT)
5. Karvaly, G., Fűrész, J. (2005)
Vegyí fenyegetettség. Mustár típusú vegyi anyagok hatásmechanizmusa, új ismeretek, terápiás lehetőségek
(HM OTT)

Szabadalmak

1. Ender, F., Fűrész, J., Rosivall, L., Schweitzer, K. (1996)
Method for improving tissue antioxidant status
US Patent: 5,516,778
2. Őszi, Zs., Dachályi, A., Benkóczy, Z., Naményi, J., Gyulai, G. Fűrész, J., Nagy, L. (2001)
Pentanátrium-hidrogén-bisz (dietilén-triamino-pentaacetát-kalcium), és ezt a vegyületet tartalmazó radioaktív hasadványtermékek és nem radioaktív toxikus fémek eltávolítása alkalmas készítmények
NSZO: A61K-049/00
3. Dávid, Á. Z., Bárdos, A., Gachályi, A., Naményi, J., Gyulai, G., Fűrész, J., Nagy, L. (2001)
Késleltetett kioldódású stabilizált jódsótabletta, eljárás ennek előállítása és alkalmazása radiojód-szennyeződés kiűritésére
NSZO: A61K-049/00

4. Gál, L., Dávid, Á., Gyulai, G., Naményi, J., Hideg, J., Gachályi, A., Nagy, L., Fűrész, J. (2001)
Pektint és hidrofób koloid szilícium-dioxidot tartalmazó anyagkeverék, eljárás annak előállítására, és alkalmazása radioaktív hasadványtermékek és/vagy toxikus fémek az élő szervezetből való eltávolítására
NSZO: A61K-049/00
5. Ószi, Zs., Gachályi, A., Benkóczy, Z., Naményi, J., Gyulai, G., Fűrész, J., Nagy, L. (2001)
Vizes szuszpenziós készítmény és eljárás annak előállítására
NSZO: A61K-033/26; C07F-015/02